_	
	•
υ	
5	
3	
υ	
5	
2	
=	

(II) 特殊出額公款書号 特表2003—522146 (P2003—522146A) 平典15年7月2日(2003.1.23)	7-12-F (\$P.45)	4C076	4C084	4C086	4C206	
(A) (S)公共用		45/06	9/32	8/28	31/135	31/451
(Y)	L	AEIK				
4	F	A 6				
紘						
华						
表						
8 (4						
(12)	BOSTIECH					
G E						
45		90/9	87,58	8/8	1/135	1/481
¥	ā					٠,
(19) 日本国特部庁 (J P)	(SI) Int.C.	A61K				

(21) 出版學号	\$\$\$\$2001-557561(P2001-557561)	(71) 胎職人	(71) 的個人 ユーローセルティーク, エス、エイ.
(86) (22) (HMB)	平成13年2月8日(2001.2.8)		ルクセンブルグ国 エルー2380 ルクセン
(85) 翻訳文授出日	平成14年8月8日(2002.8.8)		ブルグ、ブールグケード ドッ ベトル
(98) 国際出版時中	PCT/US01/04346		24 iz
(87)国際公開銀中	WO01/058451	(72)発明者	(72) 発影者 メシュシック, ヘンジャルン
(87) 国際公開日	平成13年8月16日(2001.8.16)		アメリカ合衆国、ニューヨーク 10028,
(31) 優先推主服券等.	60/181, 869		ニューヨーク、イースト 84 ストリート
(32) #5·H	平成12年2月8日(2000.2.8)		188
(22) 衛先播出際国	米国 (DS)	(72)発明者	(72)発明者 ライト、カーティス
			アメリカ合衆国、コネティカット 08851,
			ノルウォーク、ジャーピス ストリート
		(74) 代理人	(74)代題人 非難士 小林 等 (外馬名)

外田に塩化性の種ロギアオイドアゴニスト権利 54) [発明の名称]

表的真正的人

6

1) 数与形を無権に数与した場合には実験形に対田され (1) 放出可能な形のオピオイドアゴニストおよび (1

ない研修オピガイドアングゴニストを合む役与形を展示 つ、 ポント、 本田線の製製与影がも初田会社代レンタル コストの戦力、紫維な数数な形がら初出された様とング ゴニストの量の比は、37℃で75rpmでUSP11 ※ (パドル) 被類や利用して設施管後900m1中への

製造や形のイソアトロでの1季試験の搭載に捕が旬、老 4:1またはそれ以上であり、載アゴニストおよびアン アゴニストは、他五分散し、互いに2つの表なる層に単

「特許数次の製用」

数年節を重備を数与した場合には気質的に飲出されない困難オピオイドアンタゴ は、37℃で75ヶヶ雨でUSP11型 いいり 装留を使用して機能等落90 0m1中への統数4かのインドトロでの1悪脳後の確認に捕びれ、西4:14代 【雑念項1】 (1) 校田可能な形のオピオイドアゴニストおよび (1-1) ニストを含む部口投与形であって、よって、外圧後の密放与形から放出されたア ンタゴーストの困と、奴隷な液放生形かの放出された液アンタゴーストの困の光 はそれ以上であり、ここでの数アゴニストおよびアンタゴニストは、相互分散し

数事形を製造で収多した場合には実知的に依当されない医験がのオイドアンタジ 【群京項2】 (1) 故山町橋な形のオピオイドアゴニストおよび(11) コストを含む経口殺与形であって、よって、外圧後の欲投与形から放出されたア ソタゴニストの最と、無概な骸投与形から抜出された骸アンタゴニストの後の比 は、37℃で75ヶpmでUSPII型 ひくドル)被酬を使用して模擬胃液90 0日11年への総数体形のインアトロかの1部医浴の指定方摘が角、若4:14だ はそれ以上であり、ここでの版アゴニストは、実質的にアンタゴニストの放出を

、当されるしの異なる際に単編しない、他記録口数本形。

最終所に疑く 24

(年101条)

子蟹等黄素次 老

新型研究 米

第六国類科群を個々にコーティングされた多枝子形である、前右路口袋与形。

数争形を報道を数与した場合には数値的に数当されない距離オピオイドアンタニ ニストを含む様口投与形であって、よって、外圧後の被投与形から依出されたア (1) 仮田回摘な形のオピオイドアゴニストおよび (11) ンタゴニストの仰と、無駄な誤数年形から旅出された総アンタゴニストの味の比 は、37℃で7.5 г.pmでUSP!!型(パドル) 核型を使用して模模器終9.0 Oml中への核数事務のインドトロやの一般階級の発露に関が出、約4:1また はそれ以上であり、ここでの欲アンタゴニストは、実質的にアンタゴニストの放 出を防ぐ原籍材料を含むマトリックスに分扱している、前記是口投与形。 [指案項3]

投与形を無値で投与した場合には安質的に放出されない価値オピオイドアンタゴ ニストを含む揺口投与形であって、よって、数数保投与形に合まれるアンタゴニ 【雑求類4】 (1) 数出回部な形のオピオイドアゴニストおよび (1) ストの国と、東海な競技な形から校出された数プンタゴニストの目の比は、37

(2)

松表2003-522146

€

8

 「職事項の」 (1) 契約可能な等のオイドブゴニスト: またび (1)) 実施的に基本子の事なのオイオイドンクコニストを自む第二段を表できる て、 第フンタゴニストは、実施的にアンタゴニストの表現を含ぐ批准を含むマト リックスで分散している。が比較に珍々み 【陈序與10】 前语の抗は、10:1非代はそれ以上である、臨床項1か54既核の経口放失形。

【精泉項11】 新初の比は、50:1またほそれ以上である、請泉道1か54記集の経口数を影。

【精彩到12】 植物の比は、100:1至六はそれ以上である、諸教政1からも抗数の隣口殺事者。

【箱が対13】 調配の販売販売等法、19階で少年くともの、025mg のナルトレギンとを放出する、請求項の配置の貸口股中部、 【籍珍賞14】 割配の高温販売等法、19略で、少年くともの、025m

ののナルトフキンンに生物学的に国際な識のアンタゴニストを継続する、音校項

1からなおだけから9至端の西口形や形。 【指式似15】 新亞の外圧を含成した役号形から1時間後に放出されたアンタゴニストの魔鬼。0. 5mgのナルトレキソンに出帯学的に弱等を含または それ比しである。 期界項5倍級の銀口砂分泌。

【部を成16】 創設が開発等がから「単端等に増加されたアングニストの指し、0.125mgのケルトレッン公司を終め、関連を設定に存むまたされてする。 第末8年 かんしゅう アルビル 電子 はまま こうしゅう はんじょう ちゅうしゅう こうほう かんり こうほう かんりょう

【指求項17】 前記の外任を実践した数等部から1時間接に改出されたアンタゴニストの鍵は、0.5mgのナルトレキソンまたはそれ以上である、請求局部形の終了の多数。

【職家報18】 情間の結構数争形から1時限級に復出されたアンタコース

製表2003-522146

トの国は、0・125mgのナルトレキソンまたはそれ以下である、誤求単6および・1所数の結口数も形。

【様本切20】 オピオイドアゴニストは、オキシコドン、ヒドロコドンもよび展験的に辞事されるその部からなの辞から選択する、指米項19世級の項目

台物からなる群から選択する、群果項1からり記載の独口投与形。

 【数分表22】 ギだメイドアンタゴニストは、ナルトレキソン、ナロキソン、ナレメンコン、 国際部に罪却れるその機能は行みの機能物にあるの場合のなる理がの 数的する。 第次以21 「D級の属口指布形

(記念及23) オガオイドレンタル11ストは、ナヴァフキンン教が育物機

的に許多されるその版をおひ、組存的22を他の路に投与場。 【語が収24】 特替は、国際電で不添在であり、コーティング内に含まれるキセオイデンタニストに非過程である。セルコースポリマーまたはアンタエストに非過程ともる。セルコースポリマーまたはアツ

リル権ポリマーを合む、請求項2および8記載の独口投与形。

(確認別33) セシロースポリマーは、エチルセのロース、セルロースア セチート、セルロースプロビネキート、セルロースアセテートプロビネキート、 セカロースプセテートフタレート、セルロースアセテートフタレート、当れ招き 【株式近26】 アクリル億ポリネーは、アクリル億とメタクリル他の口が リマー、メチャメタクリフートロボリテー、コトキツコチャメタクリフード、ツ

の混合物からなる群から選択する、諸求項24記載の経口数与形。

【様が風の7】 数中形は、オパナイドアゴニストの決策数担め与える、譲ぎ戻しからの記憶の第二級や形。

数の第口校中形

【精史度28】 按导形は、结核效应规则非允许特级效应力"七少单で各名。 :据作项27 B 接的指口器争形。 【酵吹刺るり】 前的の参粒子は、粒アンタゴニストでコーティングし、筋 材料で上塗りした不透性ピーズ形である。脂皮項をおばび8 65歳の様口投参形。

【部条項30】 前20分割子は、数ブンタゴニストおよび総材料を含む整路形である、額参び2および 80秒の高口股分形。 (額求算31】 前20分配子は、第4で4イドブコニストを含むマレッツ ソスで分散している、線を到さされびを信仰の指に投与者。 【編を奏る2】 製売の多能子は、場かセポイドアゴニストと共にカブセル 作金まれている、様が減さおよびを圧縮の信口を参照。 【複奏展33】 雑節のドレッシスは、ペレット等である、維発展333 なる信頼の第四数もあ。【経済によった。 後をのオンドレビコストの合わ トン【経済に34】 指定のスプットは、後をのオンドレビコストの合わトン

レクスかか終したいら、確決記さら防機の第四数もあ。 「協家員のに」 指定のスフェイス、数ギアギメアレルコマイガガオジナ

【課券報35】 前沿のイレットは、参々セメイドアゴニストと共にカプセリに増生れている。 議学報33配数の独口接当長。
【選邦数38】 株売の外店は指揮による。 総参別 1からり返録の施口数字

【始沢明37】 前辺の外圧は、終アゴニストが即時に放出されるような選択である。 第字項2 7 記載の終口寄与形。

【解象項38】 前記の外圧は、アゴニストを、不適切な使用に利用可能と

するためのものである、結束項1から9記載の経口投与形。

【競求項39】 前記のアンタゴニストは、アゴニストにより場底される値 **落に有意に影響を及ぼさない、間米項1から9記載の部口投与形。**

【解状項40】 核オピオイドアゴニストを加収取1から9記載の投与形に 根込むことを合む、総口数45のイピオイドアゴニストの利用を減少させる方法 【雑状項41】 (a) オピオイドアゴニスト: および(b) 実質的に放出 下可能な形のナルトレキソンを含む投与形であって、家アゴニストおよびナルト

レキンンは少なくとも部分的に相互分散している、前配収与形。

【請校議42】 オピオイドアゴリストは、キキツロドン、ロデムン、ヒド ロロドン、NFDモルギン、フボジンァノーで、メムリジン、メキドン、モザカ 4、その塩またはその混合物である、脂浆深41記載の投与形。 【解状薬43】 オピオイドアゴニストは塩酸オキシコドンむある、肥状薬 4.2 記載の投手形

【劉求義44】 オピオイドアゴニストは遊店数水扱ヒドロコドンである、

解釈媒々2部数の数事形。

【観念集45】 オピオイドアゴニストは塩酸ヒドロモルホンである、請求 項42記載の投与形。

【解釈氏46】 ナルトレキンンの少なくとも一部はマトリックス中にある 【擬於近47】 ナルトフキンンの少なへとも一部は、ローティングおれた 源状效41 纪载の数年形。

【徐承頃48】 製鋼色に数出不可能な形のナルトレキンンは、36単語後 ピーズ中にある、額水液4「配銀の投与形。

【観宗版48】 実質的に製出不再結ね形のナルトレキソンは、36時間複 請求題41記載の数与形。

にインとボで15回鉄%米湿のナかトフキンンを敷出するように幾合している、

パインビボヤ8 血収3米板のナルトレキンンを牧出するように始合している、試 京茶48記載の投与形。 【野吠屋50】 域復和に叔田平日都な赤のナヴトフォンンは、3640回数

R環49記録の投与形

インパボた3年間3米海のナラトフキンンを牧虫すらょしに遊布した5.後、経状 【辞歌田51】 実質的に仮出不可能な形のナルトレキンンは、1時間後に 241記載の数4形。 【雑学展52】 実質配れ技法不占結や赤のナヴァフォンンは、1単四後六 インにおむ1、0田島3米湖のナルトフキンンを放出するように遡合している。 師求第41和他の投手形。 【雑秋味 53】 実践他に校出不可能な形のナクトフキンソは、1年期後に インピポで0. 5個国名米達のナケトフキンン名校出するように場合したいる、 請求項41記載の数与形。

下可能な形の最口で生物学的に利用可能なオピオイドアンタゴニストを含む、数 【雑水項54】 (a) オピオイドアゴニスト: および(b) 実質的に抜出

【謝泉城55】 アゴニストおよびアンタゴニストは、少なくとも終分的に 旧互分散している、顕永県54記載の収歩形。 【部が返56】 揺口が出物等的に対断可能なアンタゴニストはナルトフキ ソンまたはその塩である、肥水項54記数の役与形。 【類次項57】 オピオイドアゴニストは、オキシコドン、コチイン、ヒド ロコドン、ヒドロモジポン、レポルファノーが、メスリジン、メサドン、モジヒ 4、成小は、その塩またはその混合物である、溶泉項54記数の投与形。 【請求戦58】 アンタゴニストの少なくとも一部はマトリックス中にある 請求項54記録の登号形。 【雑水気59】 アンタゴーストの少なくとも一部はコーティングされたピ 一大中にある、指求項54記数の投与形。

教団不同報とし:被略能したアンタゴニストを、牧田司信な形のオピオイドアゴ 【請求項60】 オピオイドアンタゴニストを前処別して、それを実質的に ニストと合わせることを含む、毎口投与形の解製法。 【謝於張61】 ヒト朝倉に、結決版1から9、41または54結構の改与

形を投与することを合む、非確の短期在。

【発明の詳細な説明】

[0001]

キビオイドは、メビセイドアゴニストとしても前かれるが、これは、アヘンま 大田生んと生活の体を下変を削する。。よビオイドは、当に中国住かり当該 の単語をして他们またるが、同様に、地点、呼吸動物が、何のかだりとは 国際の所作を中たった。当然の事をからの他の説の所はある。まとして、ドロ ・ 取るよび他の国際やの立体を存送の一部を中では、年間の所で、アゴ 二ストとして所能する。所の話させるイドはペンテドは、前回の所で、選取、 があると呼吸の国際・コスタ、機能が2000年回回が2000年回じまた。また。 中国の対象をは、他に呼ばする。アンペル、2000年と表現をあるましる所 特殊が2000年に作する。アンペル、2000年と表現をおうらかって、ドロ ものとれた、コングンドエクトンペルクの場合は表ける。 6、そんたた、コングンドエクドンペルクのである。

[0000]

19世紀の中間本では、個アルン開発でせなく、そかと本名との経常などが プルン原理はよりた。多価高速をおよびからあた。それとその時間に関係。 アルン原理はよりた。多価高速を対する立場を指定して、 すだすずに対する。 またが、「日本できません。所写像は、そかとお認識、アンタニスト、 またが、「日本できません。所写像は、そかとお認識、アンタニスト、 またが、「日本できません。所写像は、そかとお認識、アンタニスト、 またが、「日本できません。所写像は、そかとお認識をできて、 によりの間でもよび開業的なりました。 によりの間でもないが、「イエス・ド」なる時は、一部に、よせざ・ドジの時の重視の がったかなことは特別のに合く、アニストと作用を見ませる。 までり外表的可能 のは歌とよい、「イエス・ド」なる時は、一部に、よせづ・ドジのはの意味の意識。 のがすかなことは終り回ばったが、アニニストで指示して、まてりかる即呼の画像 のは歌とよいてはおされている。このよどの「中の主」。 第四の自動とのでは、 のは歌としてはおされている。このよどの「外の事になった」。

[0003]

オピオイドの京保部による着性なよび各体が何の展置の効性は、全でのオピオド業物の特徴的な温であり、心理的性が(すなわちは知)が発生する危険 信は、原理的原は存でせるるが、オピオイドを用いた条件が知の時間における 主な最かの「つである。オピオイドの指用に関した別の主の確認は、非常終名

£

123

からこれらの緊急が、道法目的で、別の人(恐怖以外)、例えば常用者に続れる

[0004]

される様別症状を抑制する魅力:モルヒネおよび他のオピオイドにより生じる権 オピオイドの全体的な复用の気険性は、いずれか1つの単一の因子によっては **頒立されない。その代わりに、薬物権限が緊急探索行動を生じるに十分な活信を** 51治起にす一種の身体依存を生じる場物の協力:他の被刺の離脱により51を起こ 昨に接近した軽琴や翻译する国旗:縦智や、その道派の治療院囲まり多く抜与し た場合に会じる影像パターン:および、水溶解数などの楽物の安体気管物を含む 複合因子がある。かかる身体特徴によって、契物が非疑口経路により乱用され る可能性があるかどうかを決定し得る。

[0000]

米国では、やみつきな貨物使用者を制御する努力は、やみつきな貨物使用者の **移動処理におけるオピオイドの使用に対して制御を設けることにより、保物の入** 手を制御する努力を含む。実際に、説解は、就解物に身体依存、すなわち就深を 略望する楽医があると見られる人にさえ、独力なオピオイド資産薬を収与する過 **吹に直給することが多い。この問題を獲みると、これらの状態には、気用の危険 れたもの野地には、技能自犯に処 田り節や牧事形かねべゆくおわなねへ、米汚つ** 気のない形の味物が見りる組合にはオアギノドが安与すべきがはなく、からた、 ずれか」回む数回回の保給を与えるくまたあることを推禁する。

第一体、薬物使用が、尿学的処置に倒避して始まり、例えば凶跡などの合法的過 篠物仮用から始まり、より物底的な使用に遊作する。 第三のパターンは、前のパ **ギガオイド商用および被拝の少なくともらりの選者をなくターンを開催した。** 限からその初回供給を得た個人を含む。別のパターンは、実験的または「販売」 マーンの一方法たは他方で指示ったが、物門特殊処理プログラムかの修介、メキ いなどの種口メビオイドに後に切り替えた使用者を合む。

[0007]

整件は、国ワフムラの製剤形がは基準外部の状态の、他の整理に対けのイアギ

解除、または他のオピオイド作用の減少が観察されることを要味する。顕遊也程 我の配性は、オピオイドの呼吸器容割、技権、沈都、協引および監察作用へと応 この副性が発達し得る連載は、使用パターンに依存する。オピオイドを関繁に使 用する場合、投与量の増加が必要であり得る。耐性は、全てのオピオイドの作用 に対して同事または同じ遠倉で発達せず、呼吸器抑制作用に高度に設住である後 用者さえ、船舶わよび便能を示し続ける。オピオイドに対する割性は、主に、繋 選することが判別した。しかし、常用省または存棄処置の必要な患術において、 イドの殺与国を地加する必要性、または、同じ牧与量の反復投与により、就痛、 機能状が終了した時に消失する。

[0000]

教体化存は、オピオイドの反復投与および延長拠用時に発達し得る。身体仮存 は、オピオイド使用停止後に次第に現れるか、または、麻殻性アンタゴニストの 数手後に影談に現れる(「多遊廳別症状シンドローム (precipitated abstinent e syndrume)」と称する)(例文は数分以内)。依存が確立される条件、並びに **使用および役与短端に応じて、韓級の症状は、数および結構、別因および重成が** 過度の発汗と交互に生じる西京、駅前倉場、吐気、唱叱、筋肉燃格、遊覧館、液 の24~48時間後に起こり始め、約3日目に最大強度に通じ、第三週末で減少 し始めないだろう。オピオイドアンタゴニストの奴争により包じる穀幣指級解的 **参数な出現は、投与数および具体的なアンタゴニストによって、強度および消費** 误、房间、房间、心拍描描を含む。天然就断非常群战、成型的には、最後の投与 変化する。韓原在収費の最も一般的な在状は、摂食障害、体質減少、境孔散大、 が変化するが、一般に、数分から製造物の物語である。

オピオイドに対する心理的依存 (すなわち収録) は、解除、および、例えば心 既社会的経済的アフッツャーからの返避を達成することに向けた提物探索行動を 特徴とする。米用名は、非数学的目的で、自己均密にも関わらずオピオイドを投 もし続ける。

[0010]

以前、当分野では、オピオイド鎮保線に関連した品用の危険性を制御する試み

(13)

Ē

がなされた。例えば、ヘンタゾシンとナロキソンの組合せが、サノフィーウィン な紋対に使用されている。タクウィン (砂質溶像) N×は、50mgの塩基に同 **参な指数ペンタンツン、および、O. ちmg 海珠元四巻名加級ナロキンソを知む** ・タッウィン(物質複数)N×は、中国向から田田のが指の鎮際に進むされてい る。この組合せに存在するナロキソンの屋は、軽口投与する場合に振い名性を示 つ、 人ソタンツンの練製術語に最小扱うない。 つかつ、 計画口歌かつ た。従って、ナロキンンの包合は、数年形を町落化し次給した場合に当じる、質 **用形の種口ベンタゾシンを拡張するものである。それ物、この数与確は、以前の** 格口とソタンツン盤丝オッセ、学術口提出の角板物が振っ、つがつ、会社のつか ・経口総路による、割えば、一切に複数の投与量を服用した回者による、助者の 以用なよび利用がある。 重複の株価の管理用の、チリジン (50mg) およびナ コキソン (4mg) を含む一定の組合せ被信が、1978年以来、ドイツで入手 可能である(ヴァロロン(後級施設)N、ゴエデッケ)。これらの採物の関合社 の整体は、モルヒネ党四条でのナロキソン路等アンタゴニストによる、他業的な ナロキンンの一種の概念古が、1991年、ニュージーランドに導入された(テ トロップからタルウィン (後路路邸) N×として市談されている米国で入手可能 たこの間のナロキソンは、原数和数点級に対して整治なアンタゴースト作用や形 発着政権やにアージン教徒の予治やある。条係の当政策のアプフノヴレインア スゲシック(粉盤指数)N×、フキット&コーヴをン)。

(発明の目的および契約)

これは、それに合まれるオピオイドアゴニストの名用の危機性を減少するのに者 本発明の目的は、経口投与形のオピオイドアゴニストを提供することであり、

[0012]

本発明の好ましい。供籍形験の目的は、銀口扱事形のオピオイドアゴニストを数 共することであり、これは、オピオイドアゴニストの債益作制に影響を及ばすこ となく、または種類的自我の創設な出頭の危険性を受けることなく、オピオイドア ゴニストの乱用の危険性を減少するのに有用である。

[0013]

終することであり、これは、常用、乱用または微用に抵抗性であり、ここでの近 前性は、阿時效与したオピオイドアゴニストねよびアンタゴニスト報合物の作用 本発配の資金して実施形態の回転は、続口扱与形のオパオイドアゴニストを指 における、何々の患者特異的な差異に依存しない。

[0014]

本製製の併ましい実施形態の目的は、数与形を独議で総口数争した場合にオピ オイドアゴニストの組造的力を変化させないが、オピオイドアゴニストの作用を 干渉することにより数与形に外圧を負荷した場合に乱用を予防できる、数手盤の オピオイドアンタゴニストと共に、省処政与戦のオピオイドアゴニストを含む後 口役与形を模倣することである。

開催で役与された場合には生物学的に利用可能ではないが、役争形に対圧を負済 した(traspered)場合には(例えばオピオイド鍵在塔の安手屋を試用する試みで 本発明の年ましい気箱影像の目的は、種口オピオイド教事形の私用を貼ぐ方法 を結供することであり、ここでの役号形はまた、保護された、例えば、投与儲が)生物学的に利用可能である、収与型のオピオイドアンタゴニストを合む。 [0015]

[0016]

本路局の背ましい敷始形態のさらなる目的は、幼生または仮覧者権の管理に依 用する目的またはそれに適した経口数与形を挑供することであり、オピオイドア ゴニストの鉄道作用の変化は、耐性、身体監修、または、肝代解または生理にお ける個々のぼちつきなどの場合には回避しなければならない。

[0017]

本発明の好ましい気筋形態のさらなる目的は、終ロ、非経ロ、最語内および/ または舌下縁略によるその戯用を放りさかしり、 第日牧斗形のオンオイドアゴー ストを用いて、ヒト島台の疼痛を処論する方法を提供することである。

[0018]

上記の目的およびその他のいくつかまたは全倒は、本発明の実施形態により適 最され、これは、一部には、オピオイドアゴニストおよびオピオイドアンタゴニ (16)

[0010]

等した機能が開発され、本部の利用を参加。(1) 加加可能を与から に対すがフェストムなび(1) 免券のを指揮であり、企業を行業を呼ば 直移した。 「中央に対す」の対象を持ずるを打造すること、高 配数(char 「中央に対す」の対象を持ずるを設定すれてファタエストの変と、所 ではったり、一型のを持ずるを設定することがあると、3 してで「6 r pa ではったり、一型のを発展がある。 3 していて「6 r pa でしていている。 1 回 ジャドル が 経験を使用して機能発すのの 11 中への記念を与 インとしてでい、回転機をの発化を定す。 34 11 形式をやしにできる。 25 イ インエフトでいる。 1 回転機をの発化を定す。 34 11 形式をやしにできる。 25 イ インエフトルで、配置が着し、国によるの解する面に関する。

[0050]

[0021]

他の英優形態において、本発明は、(1) 該出回指な形のオピオイドアゴニス もよび (11) 投与形を振振や投与した場合には実質的に該出されない確認す

はそれ以上、および/または、無傷投与形から1時間後に放出されたアンタゴニ

4年779年1779年174年4日に対応的によって、外国政府総合制度 の設定を行びフリニストの主、物理な技術のものは対しませた。 ニストの数と指し、37年75 5 pmr USP 11 型(147)を観を発出 で機能可能の 0 mi 中への流や形のインピトロで0 1 単版の第年とか。 ・ 終 1 1 また年代化上で9、 編件と4イアンタニストを含み、取 フリコーストは、発展化フルコニストを含み、取 タンガニストは、発展にフトリカー

[0022]

機の対象的に関いて、本等的は、(1) 放射型型などのでイケイアニスントをよび (1) 飲み型を施用で発生した他には関いに関いたいの。 とセイドアンタニストを存む回用を発に関い、よった、認識機を発になる たちアンタニストを存む回用を発に呼ば、よった、認識機を発になる たちアンタニストの自主、機能を起発が行むを設定されたがファタニストの Rookat, 3 Tでで了 8 r pmでUSP I (国 (パギの) 機能を指して感謝質 第 20 0 m i m への認みが必らてとしてで5 1 時間を分割を指して。 1 またをそれ上にある。 展でニストをよびアンタニストは、相談を定し、 コルギニンの数を必要をデジストと

[0023]

(18)

[0024]

れ以下である。

他の厳循形態において、本語形は、(1) 放出可能な形のオピオイドアゴニス 7、1時間後に該無線投与形から抜出されたナルトレキソンの回は0.25mg 米値であり、代圧後に接換与形からし場階後に対出された線ナルトフォンンの目 **ひの果なる語に草葉しない。またはこの栽植影響において、女田安ち形から1巻** 製像に校出されたアンタゴニストの独口搬は、約0.5mgのナルトフキンン会 ト:および(リョ)投与形を無償で投与した場合には実験的に放出されない隔離 ナラトフキンンまれは既議的に記録り指名その塩を含む種口数与形に関し、オッ は0.25mg変化はそれ以上であり、熱放出は、37℃で75~pmでUSP 11型(ペドル)寮団を包括して表産国演900日1中への被扱も形の19階級 り治療に捕が食、物アゴーストおよびナルトフキンンは、結算分扱し、更いた2 たはそれ以上、および「または、原理数年形から」時間後に仮出されたアンタリ Hストの個体約0.125mgのナルトレキソンまたはそれ以下である。

命の被指形骸において、本発配は、(1)治療に効果的なオピオイドアゴニス ト:および(1-1)距離エピアイドアンタゴニストを名む独口牧与形に振つ、よ **って、桃口飲牛1 駒間後に、絃殻与形が、約2.5%以下の紙アンタゴニストを板** 出つ、影談与形は鍵盤を与え、貸出された後アンタゴコストは製金が力に影響を 及ぼさず、数フゴニストおよびアンタゴニストは相互分散し、互いに2つの異な る層に単葉しない。好ましくは、無確投等形は、12.5%以下のアンタゴニス

[0026]

ト:および()」)実質的に依旧不可能な形のオピオイドアンタゴニストを含む 毎日後右形に関し、数アンタゴニストは、実質的にアンタゴニストの放出を除ぐ 他の抗傷形態において、本部回は、(1)拠出的機な形のオヒオイドアゴニス 材料で個々にコーティングされた多粒子形 (suitiparticulates) である。

類の実施形態においた、本発器は、(1)仮出声和な形のオンオイドアゴコス ト:および(11)実質的に依由不可能な形のオピオイドアンタゴニストを合む **発口数与形に関し、試アンタゴニストは、気質的にアンタゴニストの放出を耐ぐ** 材料を含むマトリックスで分散している。

[0028]

本発動の特定の実績形態において、本語的の無面投与形は、韓口投与1時間後 にそれに含まれるいくつかのオピオイドアンタゴニストを放出する、例えば、製 収与形は、1時間後に少なくとも0.025mgのナルトレキソンまたは生物学 **約に両等な数与風の別のアンタゴニストを放出する。これらの実施形態において** 投与形は、芸者に整査を与え、放出されたアンタゴニストは、被疫给力に影像 2及ばさない。これのの低値影響において、故格形は、好なしくは、故事 1 時間 **祭に〇.25mg以上のナルトフキンンを被迫しない。これのの板格形像の回宅** のために、戦闘数事券からのナルトフキンンの仮泊を、37℃で75ヶµmでリ SPII型 (vthw) 被額を街間して線板国演900m1中への設装もがのイン どトロでの1母国後の溶解に魅力を返析し仰る。 他の実績形骸において、本託をは、実質をに放出不正確な形のオピオイドレゴ ニストおよびナルトレキソンまたはその係を合む低口投与形に困し、飲アゴニス トおよびナガトフキンンは少なくとも即分的に在河公敷したであ。

[00030]

[0059]

他の実施形態において、本格的は、オピオイドアゴニスト:および実質的に放 出不可能なあの協口で生物学的に利用可能なオピオイドアンダゴニストを含む経 口接与形に関し、鉄アゴニストおよびアンタゴニストは少なくとも部分的に相互 分散している。

[0031]

アンタゴニストが、脳敷材料でコーディングされた多粒子形である本発明の実 **御形態において、多粒子は、アンタゴニストでコーティングし、材料で上塗りし** た不器性ピーズ形、または別に、アンタゴニストおよび材料を含む原包形であり 降る。多粒子は、オピオイドアゴニストを含むマトリックスで分散できるか、

(13)

(20 (20

[0032]

アンタゴニストが、アンタゴニストの提出を実践的に高く解析は得を合むマト リックスで公務されている本形的の実施を第において、マトリックスはベレット 町で扱り降る、ベレットは、まピメイドブゴニストを含む別のマトリックスに分 既できるか、または、メビタイドアゴニストと現込力するかに移めることができ 既できるか、または、メビタイドアゴニストと現込力するかに移めることができ

[0033]

木花塔の色の実験形態におって、アンタゴニストの一筒は、マトリックス中におり、および/米たはアンタゴニストの一部はローチィングだれたピーズ中におろい、および/米たはアンタゴニストの一部はローチィングだれた ピーズ中にお

[0034]

に20%以上のアンタゴニストを救出する。

出された数アンタゴニストの型の広は、10:1並たはそれ以上、50:1まだはそれ以上、暖いは100:1またはそれ以上である。

[0036]

0038]

及身形の存在の無知時間において、実践のに担任不可能を担づファリュニスト ものが表しないる。 「最高なら機能を指するように基金している。 民 特別の対象の経過過程にできた。「実際に対象を打ち取るのファシュニストは、 3 の時間能にインセイでも返出する場合を対象を含めている。 民事場の 特別の表現をしている。 別場はに出れて可能を決めている。 民事場の 解析ができた。 実践がに出れて可能を決めている。 民事場の所 解析ができた。 第200年と出れている。 民事場のに対象 解析ができた。 またが、 100年とから、 100年を 際によって、 実践的に出れて国を応じている。 民事場の経過の実施 際によって、 実践的に出れて国を応じている。 民事局が能力の実施 際によって、 実践のに出れて国を心をしている。 民事の所定の定義等 際によって、 実践のに出れて国を心をしている。 民事の所定の定義等 際によって、 実践のに出れて国を心をしている。 とものを形成の定義等

[0039]

本務的にまた、本場相当に加示した股与部を他当して、オピオイドアゴニストの危害を放び放に関する。 総分流は、経口股ケ形のオイドアゴニストを、 オピオイドフンタゴニストと共に提出することを含み、ここでのおピオイドフン 特級2003-522146

タゴニストは、所のNFに安置的に単位不可能な形であり、発手部の発金性は指化が始まるまで維持されるが、外在(例えば、圧死、投手形を概率する写解力的、所収を含まて生物を対して、の程上の過程)にかけられると当時が的に利用可能となる形です

[0040]

9分的に適断される。 [0041] 本等的は本た、本学館のに成立した技事件で存在を記載する方法に関する。就 方数は、独国の総の形でオイドアゴニストおよび美質の大性オイドマニー オピオイドアンタゴニストを合む協口投手がを探防し、そして、金剛等に改与等

を経口投与することを含み得る。 【0042】 本等的の他の情報をは、原名した役分的で体表をを認ずる方面に関する。 その発展が高います。 は、我の可能を含まった。 そイデンシュニストをイイデニエストでの経験が、第二十年を イイデンシュニストをイイデニエストとの経験が、第二十年を イイデンシュニストをイイディニストよりを高い。 体験がすることをなり、 体験がすることをなり、

[0043]

本発明は、本明証書に第示した投与形の顕製法にも関する。特定の実施形像に

おいて、本労務は、オピカイドフクタコニストを終処型して、契約時に依託不可能として、そして、節処理したアンタコニストを、位的可能を認めまとオイドナゴニストと、施出不可能を発のアンタゴニストの流の性を指示する様式できかせることを含む、既口客の部の課題を参与し、ことを含む、既口客の単の課題を参与し、

[0044]

本部制の管理の実施等値は、アゴニストなよびアンタゴニストが、相互分散し、互小に2つの異なる耐圧等値しない、製剤に指する。しかし、移送の業域影響に対かって、ブゴニストはよびアンタゴニストは、部分的圧和巨分散している。

[0045]

「一個的力」な名前は、本等的の目が下は、とりの前により対比した。指示 物能してんる的形形を対し、表のは反応のいくが多の本形状をして光度する。 「発酵のエイセイドアゴニストの解析の表記師に知った。 ドアンタニストル、発射器と、薬剤の対けに知って、一部的対抗を値があた。 ドアンタニストル、発射器と、薬剤の対けに知って、一部的対象性、ヤルイ 外の関係で、オレネイドアゴニストの情報を選択しないことを意味する。「難 連続の影響を出版的の影響とは、薬剤の製剤を対析が、アゴニストとアンタニ ストの無機を記集・たは、いずはよの影響が対析が、アゴニストとアンタニ ストの無機を記集・たは、いずはよの影響が対策を(cifferential suskolism) カトの無機を記集・たは、いずはよの影響が対策を(cifferential suskolism) カトの無機を記ま、たは、いずはよの影響が対策を(cifferential suskolism)

[0046]

[0047]

本発用の発ましい数据形態は、オセカイドアンタゴコストの放出を完全に防ぐ 形でオピオイドアンタゴニストを含むが、本部両はまた、実質的に彼出不可能な

(23)

(5 (5

[0048]

本部語の特金の実施形態において、実質的に対出下可能な形のアンタコニスト は、結局移行の管理に初出する下層(例えば航池)をよび当路火流非状態に抵抗 は、

[0049]

解文の機能等は、4、実際がよ遊出学用体の中のよせよイヤンクニストー 14、所定を指することも、、策略するように無比較り、比較のは関係を 者やの著作がアンタニストが促進すれた。少様とは実際に知るするか、 うな、「コニンの運動やよか等の存職を終了を用ってなって、 アンタニストを含む。

[0000]

[0051]

の効果は、オピオイドアンタゴニストにより実質的に過解される。

「外圧(carpering)。なる際は、数与形の物理が性を変化させる、個えば、 等数数出形である場合には即場供出せてセイイドフニストを選挙する、または

 100を2とも紹介を表示されて形成を注解する。なる順本、本形形の目的で 「少なくとも紹介をはたって下が来る波響する。なる順本、本形形の目的で は、ドビオイドアンタゴストトが、少なくとも希望に、本じオイドアゴストウ 関節手間を返落し、これとり、発光がかったイドアゴスメトウ風用の近路を

を減少することを意味すると定義する。 【0053】 本部等の存在の作業し、地部市場において、実践的に基地子の指定をかってすべてアンタゴニストは、気質的にアンタゴニストの特性を称く、コーティングは、「フェイアンクゴニストを中央なれ、終生し、地田の間のによって、コーティングは、「フェイアングゴニストを中央をは、終生し、地田の間のにある。」をは、「フェータ・ファルース」とは、「フェーターングは、「アンタゴニストを研究を関係した。「開発している」、「開発している」、「開発している」、「開発している」、「開発している」、「開発している」、「開発している」、「開発している」、「開発している」、「開発している」、「開発している」、「開発している」、「開発している」、「関係しているとは、アンタゴニストの企業を関係には、「アンタゴニストの企業を関係にあった。

[0054]

第2下、総国格学報、ユーチィングの完全性の場所に関して保定をわせるい。 場合、それらまれるなったイアンショム、最初的:、関係所を登録 行の返り口解等性に契約が出催され、現立、現のに関係できかべら 3、本郷が可能の野手し、現る時間において、認めたは特は、国際でして高 在でもり、まとよイアンタゴストに高速数でもか、そのコースパリマー条 たはアラリル機のフェーをある。

[0055]

本明顯者に使用したようなオピオイドアンタゴニストの「粒子(perticles)

」なる部は、オピオイドフックゴニストをおひ、脚型、架装件(Gelmotele)、 ビーズ生た社ペレットを意味する。管定のがましい実施形態において、オピオイ ドアンタゴニスト部子は、約0.2かち2mmの指定であり、より好ましくは約 特後2003-522146

0. 5から2mmの底径である。

[00056]

を発売の特別の被害形態において、第口数事形はおのは、被担治額な形のオピ

れでき、オピオイドアゴニストと放出可能な形のオピオイドアンタゴニストの比 気の脳のコーチィングが、圧終し様、よって、オピオイドアンタゴニストが凝口 **ナイドアンタゴニストを含み、従って、軽口按与した場合には軽口按与形から故** は、投与形が、種口数与した場合に、鋭端に効果的であるような比である。例え **ナイングし、その後、オピオイドアゴニストと図合し、鏡前に圧縮した場合、特** ば、オピオイドアンタゴニストを、実質的にその放出を防ぐコーナィングでコー 9年時に放出される。

[0057]

好変しくは、本発明に有害なオピオイドアゴニストは、モルヒネ、ヒドロモル ヤン、ヒドロロドン、本井ツロドン、ロデムン、フ共ランレノーラ、メスロジン メサドンおよびその関合物からなる群から追択し得る。本発明に兼用なオピオ イドアンタゴニストの好ましい倒は、ナルトレキンン、ナロキンン、ナルメフェ ソ、シクシボツソ、フボルファン、尿薬的に非物の指なそのぬおよびその場合物

でもなる群かの選択し信る。 [0058]

すイドアゴニストとオピオイドアンタゴニストの比は、盈億にして、約1:1か **ナンオイドアンタゴニストの回覧は、オピオイドアンタゴニストを実質的に抜出** 本発売の修復の整備形像において、複質的に仮出不可能な形に非由する、オピ 5約50:1、紅星にして好ましくは約1:1から約20:1、または15:1 会合した他の可能な関形剤の国風を除外する、特別の好ましい教権形態において 、比は、重量にして約1:1から約10:1である。オピオイドアンダゴニスト オピオイドアゴニスト、アンタゴニスト組合せ扱与形よりも広道に変化し海、こ から約30:1である。本出級に使用したようなオピオイドアゴニストとオピオ **不可能とするコーケィングまたはマトリックス、または、アンタゴニスト粒子に** イドアンタゴニストの虹弧化は、活性板分の函量を滋味する。従って、例えば、 は、実質的に依旧不可能な形にあるので、投与形内の銭アンタゴニストの量は、

安全性のために、実質的に放出不可能な形で存在するオピオイドアンタゴニスト の個は、数年形に外圧を負債することにより完全に放出した場合にさえ、ヒトに Cでは、製剤は、適切な機能に関して粧火的代謝または肝クリアランス (hapsa c clearance)に依存しないので、両方とも、投与時の放出に利用可能である。 有害ではないように選択する。

[0059]

分節色の作気の呼用して気効形態において、メガネイドアゴコストは、カドロ コドン、オキツコドンまたは国際的に許勢可能なその場を合み、奥費的に彼出不 日信な形で存在するオピオイドアンタゴニストは、ナロキンン、ナルトフキンン および医薬的に酢等されるその塩を含む。

と組合せて合む経口投布形は、仮用生たはカプセル削を合むがこれに概定されな 路口校与形は、さらに、オピオイドアゴニストの四等後田を整保り締め。移知の **丸御形像において、本郷明の粉虹の収与形は、それに含まれるオピオイドアゴニ** ストの特別後出を提供する。オピオイドアゴニストの特額放出を提供する経口投 単形は、配殊数数の分野の専門表には公司の総合、製造法に従った、例えば、実 質的に放出不可能な形のオピオイドアンタゴニストを含むマトリックスへの抄続 校出キャリアの取込みを介して:または、オピオイドアゴニストおよび実質的に **ナビドイドアゴニストを製鉱色に製団不匹物物形のギビギイドアンタジコメ**ト い。本発明の数年形は、当業者に公知の任業の所望の返派的最形別を含み得る。 **製田下町舗な形のメピオイドアンタゴニストを合むマトリックスの特殊製造コー**

ティングを介して、調製し得る。 [0061]

強力なオピオイドアゴニスト(例えばオキシコドンまたはヒドロコドン)の経口 関品を圧搾、粉砕、抽出または8分の方法で協当し、投与形の全合量を、即時吸収 夏均形について、物に多大である。これは特に、名扱与単位中に、特定の期間に **および彼出する目的の大量の所望のオピオイドアゴニストを有する、特徴放出オ** 私用に施設物の彼与形の利点は、価値ある政格を提供するが、別用しがちな、 アオイドアゴニスト数国に当たはまる。梁物郎、田柏は、梁志軼祭山駿場をとり、

* . . .

(23)

特表2003-622146

に関係できまうにする、発酵の配体等の放射により、ませみイアンタコ エスト型の取削できまうになるので、実際的、かかる血体を辿びる手段を 維件する。そうに、表現のは、超点を断断に、原稿をは正常した集めに、正常 面質の製剤を与えた。そとドイドフェストの音楽の(デンビング)(man) ジェド門の影響を表し、

[0062]

[8900]

本部院は、製品を製用した基金の、より安全な製品(資大はより年製業情報が少ない)、並びに、単語に、単語の複数物のより少ない製品を設装し得る。

特別の発展的場にあって、2つのませまイドアコニストの総合を対策的に含ま fra。 e5を名機能的第七年で、1つ以上のキセオイドプニストを含む。名 のはったサイド部をある。かからあけるドイド部の出資した。名かあ のはあるか。これは関係は有かる。かからあけるセイド部の出資した。名か 解解(「NS A ID」、NND A Z クタコニスト、はだびクロオキシゲキ 一世-11 経形(「CO X -1 I 展開の」)を含む。

[0065]

着た古のなる素類形形におって、整体以及の原因の本面や与火のギナガイド 発表、遅々は顕素液、治菌液、糖質腫性液性たは形式がロソ産等を含めてパイ ※**

[0006]

本等的の目的では、「ヤビオイドプゴニスト」なる語は、「オビオイド」また は「ヤビオイド発信義」なる配と顕微的であり、このストジスピカイドアゴニス トの混合もを含み、ギスギビオイド構築、競名アゴニスト・アンクゴニスト、都

分アゴニスト、医薬型に診る可能なその塩、その近体異性体、そのエーテルおよ びエステル、およびその混合物も含む。

[0067]

本表明の国的では、「オピオイドアンタゴニスト」なる語は、2つ以上のオピオイドアンタゴニストの組合せを含み、雑誌、気楽的に併写的家なその地、その立体器は代表のエーアルおよびエステル、並びにその謎を味らるに、

068]

[0069]

本機能等に振り上させイイドプニストをよびアンタニストのNくつかは よいがしの対容を心を含むは、様でだ、エンジチャイ・・・ジアステレイヤー・ まいがしの対象性がある。未然のは、などのからが出から、 でのファミカルの対象がはしてものが他を他でする上面がでも、本知識 単に記めた体的、オンフィン二型体をまたは他の様で下が中心ときじて他、 第ELの4個)、まよび工業権があっていましま。文での正型 を括め、制御よめが関係があっていましま。 半野瀬帯に使出したような「近体異性的」なる部は、翌単中のその界子の近辺 のおが発れる、値々の分子の全ての原性体の路界である。それは、近いに線索で はない(ジアステレオマー)2つ以上のキラル中心を着する信点物のエナンチオ 存表2003-522146

/一および異性体を含む。

「キラル中心」なる部は、4つの異なる場が付着している数表語子を意味する

[0072]

「エナンチャマー」または「エナンチオ的」なる個年、その影響に収む合む。 ることができず、従って、光学的に信任である分子を無失し、ここで、エナンチ オマーは、一方向に順近線を目示され、光の路線は、過の方向に駆び腕を開発さ

[0073]

「少七年」なら野は、祭つい他ののコナンチメマーの語の物を要求し、これは名字をに下路向もある。

[0074]

「分類」なる器は、分子の2つのエナンチオマー形の一方の分数または価値ま

[0075]

たは枯渇を放味する。

本務製品もられ、毎日投中部の大・2メードフェーストの出版の物質者を指令するが当れて作ります。 部分独立、本部国際に発達したような独口教を形のタンス・イドアコーストアコーストを販売することを含む、アゴーストを販売することを含む。

[0076]

(発明の詳細な説明)

Ell - Arv. Artfrozerena, peccesologiariene Possibandera zederena, cortu-Livularia i al-den Li eraban i marini, mentatohannopelarja zedekon tria, hivosikai, reman, metatohannopelarja zedekon ortua, hivosikai, reman, metatohannopelarja zedekon ortua, hivosikai, reman, metatohannopelarja zedekon ortua, hivosikai, reman, metatohannopelarja zedekon mint, hivosikai, reman, red. Nature, 1977, z 69 - 60 - 60 - 60 - 10 - 17, z

[0077]

A STRAIL ENFORMERMENT OF FURBACION TO EMPLOY PROPERTIES.

LO, BINE A METALOGRICULOS PROCESSOR TO A CONTROL OF THE STRAIN THE STRAIN

[0078]

本書館の存在の本地に関しまいて、取得のファクニストは六つか出し、指載 即即の表面に人産したした。外に、外に対すするとは可能を作ったまた。 の対に関して影響でき、それ他、社会、(世形) 、「を分として形容に、この かなくたと、11 またもでれた上がのの際を含することが実まし、「「 郷の立即機は、1 解析の機能性)、アンタゴニストがイルトトキソアをある 動名、指揮をが起く、1 解析の所に、、5 mm を表現、終ましては、12 sm あれた、前半の上が上がよったとディアトをかったとなった。 さって、高を表し、対象がしたがあった。 なって、高を表し、対象がしたがあった。 のの事件を実施解して、ことがある。 のの事件を実施を作したがあった。 のの事件を実施を、これらから、1 解析がある。 のの事件を実施を作したがあった。 のの事件を実施を作したがある。 のの事件を実施を作していた。 のの事件を実施を示し、にある。

[0079]

本界時代、毎日投与部に含まれるオピオイドアゴニストの乱用の危険性を減少するのに有用な低口役も形のオピオイドアゴニストを延収する。本発的は、毎日

特数2003-522146

(32)

特技2003-522146

[0800]

参信の音楽しい発発形象においた、異仮化に製田不匹信な形のギガギイドアン

タゴニストは、実験的にやの校出を紹介コーティングをコーティングされたオピ **ナムドアンタゴニスト枯半め合む。好ましい表類形態におった、彼コーティング** は、アンタゴニスト粒子を囲み、薬物に非接近性であり、胃腸系に不溶性である 本部則の数争形をヒトに隣口数与する場合、オピオイドアンタゴニストは、実 **和的にコーティングから仮出されず、それ故、鬼体への吸収に利用で含ない。 袋** って、オピオイドアンタゴニストは、投事形で存在するが、オピオイドアゴニス トの教権勉力を実践的に選挙しない。 しかつ、本発彫の編口数事形に外田や食物 した、コーティングの光色和冷盤な少極心、それに存まれるオパなイドアンタゴ ニストは利用可能となり、少なくとも部分的にはオピオイドアゴストの烈力を満 **新するだろう。この格徴により、軽口数を形のオピオイドアゴニストの処用また** は前用の危険性は減少する。例えば、昭昭、圧塔、粉砕家たは熱(例えば約45 C以上から約50℃)を加え溶媒中に溶解することにより、本発明の種口投与形 に合まれる繁物を利用しようと配みた場合、コーティングは信害し、オピオイド アンタゴーストの消費やも言や窓がなっだろう。故事歌に、オのオイドアンタゴ ニストは牧出され、オピオイドアゴニストの関節作用を治滅に避断する。

れたオピオイドアンタゴニストの批は、種口投与形が外圧を受けて、オピオイド 本発見の格能の複雑形態において、オピオイドアゴニストと、コーサイングお アンタゴニストを実質的に放出不可能としているコーティングの完全性を損なう 場合、アゴニストの解解作用は、ヒト被検者により、経口、非経口、路壁内、ま たは他下で数用される場合、イビオイドアンタゴーストにより打ち掛されるだろ 少。本成型の集団の容割つ、実然形態において、セパメイドアゴニストの質整行 用は、非核口家たは出下で製用した場合に、オピオイドアンタゴニストにより打 ち消されるだろう。

[0081]

[0082]

本発勁はまた、数批再額な形のオピオイドアンタゴニストを、オピオイドアゴ ニストおよびコーティングされたオピオイドアンタゴニスト粒子と共に合む、種 ストの比は、威國したような種口投与する場合、経口投与形は製痕発展があるよ 口数与形を含み、アゴニストとコーティングされていないなピオイドアンタゴニ うな比である。

[0083]

 特殊的の格がの他の教権形態に替いて、教知忠に被担不同都な形のよれなイド アンタゴニストは、アンタゴニストを実践的に放出不可能としているマトリック 1つ以上の医薬的に許容可能な球水性材料を含む。アンタゴニストは、炭質的に アトリックスかも被出されず、祭って、胃腎液を適る移行中の吸収に美用できな ス中に分散されたオピオイドアンタゴニストを含み、ここでのマトリックスは、

[0084]

本発酵の特度の他の実施形態において、アンタゴニストを光質的に放出不可能 むトリックスに分散したオピオイドアンタゴニストを含み、数マトリックス とするマトリックス中のオピオイドアンタゴニストは、船隊即出 (malt-extrud は、1つ以上の服業的に貯御可能な減水性材料を含む。

[0085]

好来しい実施形像において、本発別に有用なオピオイドアゴニストは、アルフ ヒネ、ベジトラミド、ブブレノルフィン、ブトルファノール、クロニタゼン、コ ブタノール、ジメチルチアムブテン、ジオキサフェチルブチレート、ジピパノン 、エトニタゼン、エトルフィン、ジヒドロエトルフィン、シェンタニルセポび語 ェンタニル、アリルプロジン、アルファプロジン、アニレリジン、 ベンジがモル デイン、デスモルとネ、デキストロモラミド、デゾシン、ジアムプロミド、ジア モルホン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、ジメノキサドール、ジメフェ 、エブタブシン、コトヘプタジン、エチルメチルチアムブテン、コチルモかとネ 跡体、くロイン、ヒドロコドン、ヒドロモケホン、ヒドロキッペチジン、インメ

サドン、ケドベミドン、レポやファノール、レボフェナシゲモドコアン、ロフュ

3

特数2003-522146

ソタニル、メベリジン、メンタジノール、メタゾシン、メサドン、メトボン、モ かとネ、ミロフィン、ナルセイン、ニコモかとネ、ノルレポルファノール、ノル メサドン、ナログフィン、ナルプフェン、ノルモルヒネ、ノルビバンン、アヘン *メキシコドン、メキシモルフキン、パンペンタム、ヘンタンシン、フェナドキ ソン、フェノモルファン、フェナゾシン、フェノベリジン、ビミノジン、ビリト スフェンケール、ナリジン、トシャドール、抱抗のいかれかの指令物、避朽のい アオイド部政権中のオピオイドアゴニストの単は、約75mgから750mgで ラミド、プロフェブタジン、プロメドール、プロベリジン、プロボキシフェン、 がれかの指揮を合わがこれに関語されない。特殊の実績が設において、記載のメ

[0086]

ホラヒや、ヒドロホッチン、4キツロドン、ロドイン、フポランアノーラ、メス ロジン、メサドン、オキシモルホン、ププレノのフィン、フェンタニルおよびそ **の路跡条、ジガスノン、くロイン、トシャドール、ロトガシィン、ジカドロエド シフィン、プトルファノーグ、フボジンァノーツ、煮たは外の塩煮たは予の組合** 答からなる癖かの過程する。協致の定まつい真核形態においた、オピオイドアゴ コストは、オキシコドンまたはヒドロコドンである。15mgの数年国のヒドロ コドンにおくた、特徴な業績数与間のこれものオガオメドや、以下の数117所を 特色の好ましい実績形様において、オピオイドアゴニストは、ヒドロコドン、

[3]

表1:等値な鉄路投発量のオピオイド 計算数字區 ナビオイド

0.08 ナキシロドン カナナン 3.375F とドロモルフォン

15.0

Z FD3 FY

ノボルファノール

8: メベリジン

モルヒネ

9.6

Fに心理的に依修しているか、または、非治療理由でオピオイドを政用している オピオイドを、特に悪化した常用者である患者において麻薬性アンタゴニストと 組合せて投与した場合に、乱用の危険性の減少することが気後された。ワインホ Ther. 1996:60:105~114:図方技、参照して22に組み込業 れる。しかつ、これらの組合せは、実質的に牧田不正館な形のオピオイドアンタ ゴニストを含まない。むしろ、オピオイドアンタゴニストは、匝口投与した場合 に智慧系で彼出され、ホストが第次的にアゴニストおよびアンタゴニストを代謝 ヒドロコドンおよびオキシコドンは、体体の管腸に効果的であるが、オピオイ **ラドち、非依存とトにおける、果扱で、すたは、ナクトフキンソと組合セたソブ** 992:30:263~274:メンデツンン・ジェイル、アヘン依存試験出議 個体による、その気用は増加している。他のオピオイドでの以前の実数により、 的におけるプブレノルフィンとナロキソンの相互作机、C.1.1n Pharm L/N742, Drug and Alcohol Dopendence **する生理機能に依拠して吸収に利用可能となり、アゴニスト作用を打ち消す。**

養気および養気域である。化学的には、ヒドロコドンは、4、5ースポキシー3 - メアギツー - レーメルグポガン ナナソー 6 - ギンためか、ジスドロコデインソ ヒドロコドンは、複数の中類特徴系および背腦の作用をもり、半合成核酸性質 そルヒネ型の薬物物を発生し得る。当業校与国のヒドロコドンでは、他のアヘ としても知られる。他のオピオイドと解談に、ヒドロコドンは慰査和であり役、 ン総路体と延振元、即数を哲配する。

[0088]

第ロヒドロコドンも、製金(スラボー、ドイシ、オリツナ、イタリア、ラクカ 、ドイツで、鉄板刺として入手できる。雑信條として使用するために、道石酸水 へン薬物と一定の組合せ(すなわち、イブプロフェン、アセトアミノフェン、ア ンプルグ、ノルウェーおよびスイス)で御坂和として入手できる。非径口製剤も 教とドロコドンは、米国で、中程度または中国度に譲渡の客格の資献用に、非ア

(36)

一般的な数与形のヒドロコドンは、アセトアミノフェンと組合せられ、2.5 7500mg, 5/500mg, 7. 5/500mgttf10/500mg0 **ルタブ (数線治標) として作版されている。銘前はまた、7.5mgの語石動水** 来ヒドロコドンおよび650mgのアセトアミノフェン; および7.5mgの雨 石酸水液ヒドロコドンおよび750mgのアセトアミノフェンの比で入手できる スピリンである。北鉄色繁殖な観測は、瀬石鶴大橋ヒドロコドンおよびイグプロ ェン(後藤苑鶴)は、7.5mgの指石橋水塔とドロコドンおよび200mgの ヒドロコドン・アセトアミノフェン整備として、UCBファーマ社から米国でロ アスピリンと組合わせたヒドロコドンは、超口投与形で、成人に、疾棄の提所 に必要である、一般に4~6時間修に1~2個の統則を投与する。館別形は、3 2 mgのカフェインを合む、5 mgの施石機を来ヒドロコドンおよび224mg のアスピリン:または、5mgの施位際火薬ヒドロコドンおよび500mgのア フェンを含む、米国でクロール・ラボラトリーズから右覆されているビコプロフ イブプロフェンを合む契約である。本発原は、アンタゴーストを実践和に依由不 **可額な形とかるコーチィングをコーチィングしたオガオイドアンタゴニスト勢子** を含む、かかる全ての数剤を包含するものとする。

[0800]

キキンコドンは、在学校には、6、コーボキシー・4・エドロコキシー3・メトンコード・メルタ・ロンピーではあられる。 の他的に対象値であるなどとイドコニストである。まキンコドンの他の他 の場は、非では、再まただりコックスを得るた。その途を持つが高の場 の場は、非では、有数なただりコックスを得るた。その途を持つが高の場を の場となり、オピストを図れたをけるが認信は他がの其場にのおませょく 学典的が、第コネビが報金のには「で同せる」、この漢字の書館の第二段時 学典的が、第コネビが報金のには「で同せる」、この漢字の書館の第二段時

[0001]

オキシコドン4、米国で、例えばオキシコンチン (独善権制) として、パーデュー・ファーマレ・P。から、10mg、20mg、40mg東次は80mgの

解析メキショドンを含む形に投る場の担当機能がして、オキショド (毎時間 (型) として「・デュー・ファーマ」、P・かち、5 mgの建物がキショドンを含ら間を提出タブルがして可能されている。 米部県1 メセタイドンタゴニストを発展の上後市が開発されている。 米部県1 メセタイドンタゴニストを発展の上後市が開発されてきた。 かりを全て登録を出するものとする

[0092]

好来しい。我衝形観において、本発売のオピオイドアンタゴコストは、ナウトレ

キシン、ナルメフェン、シクラヴシン、レバロムファンあらば今の協商を定位 ・解放の声は、大変を開発して、大きだメイアンタニス、北京コキンン たはプレトレータンで書き、様々の必然的影響において、実際的定型が不能を含 で発酵するよどネイドアンタニストの曲は、別10mgからであっています。 466.

[0093]

084]

他のオピオイドアンタゴニスト、例えばシクラゾシンねよびナルトフキンン(両方法、整業上にシクロプロピルメテル関係基を有する)は、毎日総称により、 (38)

特級2003-522146

での多くの効力を保持し、その作用時間は、はるかに長く、経口仮与後24時間

...

[0086]

[1600]

そルヒネ、ハロインまたは他の3年でオイドを物理的に関係的もに本語の、ナルトレギソンは、ギビオイドへの名分泌がの発生を運動することが知られている。 アルド・フンがハコインの作用を連貫する方はは、オビオイド発感が不定数合的

 本書等の分割のお客の日本のでは、日本の書店のできょう「アコニント」に対象 中に出作するできます。 の外別が、日本の書のできます。「アンタニエス」の力は、するよう「アコニント の外別が、日本の書の場合、田子を上の名間に必能しているできます。 本籍に対したける場合は、今のとこを形が的に関わった場合は、自己の書目 も3。本等的の田口が中日に、国立したように関のに関わった場合。 ギロイド アンタゴニストを再写的に出信しないので、関アンタゴニストの基は、程に終み の関わら、展写的に起る目の目のできる。 成別に近に得る。 完全 に がはてれた場合できると上に発すているできる。 は場合には「保証 がはてれた場合できると上に発すているでする。」、当時には他の対象を行る がはてれた場合できると上に発すているでする。」、当時には他の対象を行る がはなったができる。 アフェストングラゴニストの基は、優点が がはされた場合できると上に発すているでする。 はまれた地域の対象を行る

[0099]

(38)

(40)

ドロコドンを含み、約15~45mgの脂で存在し、オピオイドアンタゴニスト はナルトレキンンを含み、約0、5~5mgで存在する。

[0100]

本発売の総口数与形は、さらに、オピオイドアゴニストおよびアンタゴニスト に加えて、1つ以上の雑物を含み等、これは格象的に作用してもしなくてもよい 、状った、物能の影響形態において、オピオイドアンタゴコストに加えて、2つ のオピオイドアゴニストの組合社を数等形に合め得る。例えば、数与形は、半瀬 A、治所裁、治政などの異なる特性を有する2つのオピオイドアゴニスト、およ び作行のいずれかの組合せを含み得る。またさらなる実施形態において、1つ以 Lのよどオイドアゴニストが含まれ、オピオイドアンタゴニストに加えて、さら なる学とピオイド英物も白まれる。かかる非オピオイド原物は、好ましくは、通 **知の飯値を与え、別えば、アスピリン、アセトアミノフェン:非ステロイド抗炎** 信銘(「NSAID」)、例えばイブプロフェン、ケトプロフェン等:N-メチ ルーローアスパルテート (NMDA) 受容体アンタゴニスト、例えばモルフィナ り、倒れば野羊ストロメトルファン液れはガギストのファン、状たはクタミン。 シクロオキシゲナーゼー11組容和 (「COX-11阻容利」) : および/ 宋た はグリシン政部体アンタゴニストを合む。

[0101]

本籍場の特定の好象しい実施形版において、本発明により、NSA1Dまたは COX-2団権指などの追加の非オピオイドアゴニストの名台により、より少な い牧与歯のオピオイド整在体を使用できる。より少量の一方まれは両方の装物の 使用により、ヒトにおける効果的な素値管理に伴う製作用は減少する。

適切な非ステロイド抗炎症制は、イブプロフェン、ジクロフェナク、ナプロキ セン、ペノキサプロフェン、フルルピプロフェン、フェノプロフェン、フルプフ ェン、ケトプロフェン、インドプロフェン、ピロブフェン、カプロフェン、オキ サブロジン、プラモブロフェン、ムロブロフェン、トリオキサブロフェン、スプ ロフェン、アミノブロフェン、チアプロフェン機、フルプロフェン、ブクロキシ 盤、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、ンメピラク、チオピナク、ジド

ナム職、メクロフェナム職、フルフェナム職、ニフルム職、トルフェナム権、ジ フルニサル、フルフェニサル、ピロキシカム、スドキシカムまたはイソキシカム メタシン、アセメタシン、フェンチアがり、クリダナク、オキシピナク、メフェ 等を合む。これらの核物の有用な役与母は、当業者に公知である。

[0103]

Nーメチルーローアスパルテート(NMDA)敷容体アンタゴニストは、当分 野で公当であり、例えば、デキストロメトルファンまたはデキストロルファンな ROPIO フィナン、ケケミン、dーメナドン資水は関級記行幹等目標なやの脳を 翌舎する。本発明の目的では、「NMDAアンタゴニスト」なる樹体また、GM ン、またはN- (6-アミノセキシル) -5-クロロ-1-ナフタレンスルホン アミドなどのナフタレンスルホンアミドなどの、NMDA一受容体陪権化の主要 な機能な結果を追削する、栄養を包含すると計画される。これのの凝物は、米国 松酔斯5,321,012号および第5,556,838号 (両右枝マイヤー5 米たは依存の発達を指指し、米型特計第5,502,058時(マイヤーら)に 1またはCTsなどのガングリオシド、トリフルオペラジンなどのフェノチアジ)に、モケたキ、ロデイン単の体験有数治療などの内部有数があるの間をおいび/ 仮物疼痛を処置すると記載され、これらの文数は金郎、参照してここに組み込ま nる。NMDAアンタゴニストは、これらのマイヤーちの特許に記憶のように、 単数で、象れは、リドカインなどの既所務断薬と総合せて合め得る。

[0 : 0 4]

グリシン契約体アンタゴーストの使用による複性疼痛の処理および核薬物の同 **定は、本鉄簡都に参考として取込んだ、米国特許第5,514,680号(ウェ** -パーの)に記載されている。

[0105]

COX-2階書類が当分野で報告され、多くの化学報道が、シクロオキシゲナ **一ゼー2の服券を引き起こすことが知られている。COX-2回客制は、例えば** 994号:第5, 550, 142号:第, 5, 536, 752号:第5, 521 , 213年;群5, 475, 995年;第5, 639, 780年;第5, 604 、米国松野游5, 616, 601号:第5, 604, 260号:第5, 593,

複数2003-522146

58215、T-814:またはその組合せを含む。体質1kgあたり1日あた り物の、005mgから約140mgの次元のCOX-2階当近の彼与難レスか おどオイド鉄結業と組合せると治療に有効である。別法として、単省1人あ たり1日あたり約0.25mgから約7gのCOX-2陥密刻巻、オピオイド錠 253年:第5, 552, 422年:25, 510, 368号:第5, 436 265年:第5, 409, 944号:松北的第5, 130, 311号(Cruk 全机、参照してここに組み込まれる) に記載されている。特定の好ましいCOX - 2組密類は、セレコキシブ (SC-58653)、DUP-697、プロスリ F (CGP-28238)、メロキシカム、6-メトキシー2ナフチル影響 (6 -MNA)、MK-966 (V10××としても知られる)、ケプメトン (6-4N A Ø プロドラック)、ニメスリド、N S — 3 S S 、S C — 5 7 6 6、S C —

数据と組合せて扱与する。 [0106] **またさらなる実績形態において、気痛以外の所謂の作用を与えるボオピオイド** 発物、密えば健康技、対仮技、抗動自康、抗ヒスケミン様、原形宗摩祥等か合め あことができる。

[0107]

検知的に按照を目標な形のオパオイドアンタにコストの顕微

ティングは、疎水性枯料(部)を含んでいる。別の例は、アンタゴニストを、実 義的に依旧不可能とするマトリックスで分数されたオピオイドアンタゴニストで あり、該マトリックスは、梁水告材料 (群) を含んでいる。特定の実施形態にお 一ト、セルロースプロピオネート(紙、中東たは高の分子様)、セルロースプセ 本発配の禁箱の実施形態において、実践的に牧王不可需な形のオフォイドレン 々ゴコストは、彼アン々ゴコストや、こつ以上の服務包に好俗的指分謀火物が近 **実質的にアンタゴにストの数元を核ぐコーティングでコーティングし移、被コー** いて、医薬的に昇浴可能な様水性材料は、エチルセルロース、セルロースアセテ テートプロビオネート、セルロースアセテートプチレート、セルロースフセテー トフタレートおよびセルローストリアセテートからなる繋から強択したセルロー と合わせることにより解散し待る。例えば、メビゲイドアンタゴロスト粒子は、

スポリマーを合む。スチルセルロースの風は、44かち55%のストキツ和田を 有するものである。ユチルセルロースは、アルコール諸族形で使用し睾る。特定 の他の気箱形器において、薬水症材料は、ボリ乳酸、ボリグリコール酸またはボ り乳盤とボリグリコール酸のコポリマーを含む。

[0108]

ト、並びに、モノ、ジ、およびトリセルロースアルケニレートからなる群から道 特定の実施形態において、歳水件材料は、セルロースエーチル、セルロースエ ステル、セルロースエステルエーテル、およびセルロースからなる罪から選択し たれたロースポリマーを合み添る。セルロースポリマーは、0より大きく、3以 Fの、既水グルコース単位での、間間度(D.S.)を有する。関数度により、 面外部により配換されたセクロースポリマーを合む部メグシコース単位上に存在 する、ヒドロキシル様の早均数を意味する。代表的な材料は、セルロースアクリ **ソート、セルロースジアシワート、セルローストリアシワート、セルロースアセ** テート、セルロースジアセテート、セルローストリアセチート、モノ、ジ、およ **ヴトリセルロースアルカニワート、モノ、ジ、およびトリセルロースアロイレー** 訳したポリマーを含む。例示的なポリマーは、D. S. および21%までのアセ チル合類を育するセルロースアセチート:32から39、8%単で07セチル合 **歯を育するセルロースアセテート:1から2のD、S、および21から35%素** でのアセチル合類を省するセルロースアセテート:2から3のD.5.および3 5から44、8%のアセチが含質を有するセルロースアセテートを含む

[0109]

ルロースプロピオネート: 1. 8のD. S.、13から15%のアセチル合画お 9から3のD. S. を有するセルローストリアシレート、例えばセルローストリ より具体的なセルロースポリマーは、1、8のD. S. および39. 2から4 5までのプロビル合騒および2、8から5、4%のヒドロキシル合服を育するセ よび34から39年のブチリル会観を指する七ルロースアセテートブチレート: 2から29%のアセチル会員、17から53%のブチリル合員、および0.5か アセナート、セクローストリパワフート、セルローストリシシフート、セクロー ら4. 7%のヒドロキシル合理を省するセルロースアセナートプチレート: 2.

£

[0110]

実践的に変換す可能を基の、そと4イドアンタユニストの関係を消除、協力 のセルロースポリナーは、アセトブルダとドルジッチルルのロースアセテート セルロースアダテートエラルがかパスート、そルロースアセテートメデルががバ イート、終まびせルロースアセテートを含

[0111]

[0112]

本部的の政治形態におった、アクリル機よジャーは、アクリル機制れびメックリル機 ロボリー、メチラメックリンー・ロボリヤー、 エーサンドチン

[0113]

Approximation to Application of Appl

[0114]

コーナンツ部の際は、それを、単分単で公司の部の本部部間を応用して、 該手上に解析することにより、オセオイドンジョニストに範囲し得る。 ボアルットングを発展して、東京がコートラリコーキッグが特を問題して、不確定が マーコーキッジの際を除している前に起来を行るよう。フルー 1882、コーキッジの際をは、「総計する機がなコーティングを指数の事業に関 有する。したし、本部部の其条件を見が表現を対象では、ファン・フックの理 あれると概形が対象により込ます。ことに出来をから一分が打ってある。

[0115]

(46)

では、これものできれかの組合を示れなプランドを合わ、中分解和ポリレーを含

[0116]

100ダルトンの分子量を有する、ボリ(引動・グリコール数)、すなわち乳酸 とグリコール数のコポリマーを含む、乳酸とグリコール酸の光は、約100:Φ 特定の技術形象において、生分素性ポリマーは、約2,000から約500, から約25:15であり、乳酸とグリコール酸の比は85:35カ好ましい。 ポリ (乳) グリコール(数) は、米国特別が4, 293, 539号 (ルドウィ ッグち)に示した手機により掲製し等、この指示は全体を参照してここに似み込 なっか、実際的には、合わせた乳糜およびグリコール酸の液質器に対して、質疑 にして約0.01から約20歳である。重合反応は、筋軽を用いずに、約100 でから他250℃の遊戯が、約48から他86時間、発貨しくは火おけび陽生成 **まれる。超級には、ルドウィッグは、韓島に除択町強な組合物理(例えば、ダウ** エックスH C R -W 2 -H などの治療イオン女教フジン)の存在下で、私教とグ リコール数の綜合により、コポリマーを影響する。発媒の量は、鍼会に重要では 数の除去を容易にするために滅圧下で実施し得る。その後、ボリ(原成/ゲリコ **- ご動)は、ジクロロメタンまたはアカトンなどの有機形成子の指索医右側合物 参ろ造し、その後、敷煙をろ造して除去することにより回収する。**

[0118]

当分野で公知の慣用的な賦形剤と共に、オピオイドアゴニストと合わせて、本発 一国、被奴の元叔五不可能な形のエガオイドアンタガーストが建設されると、 月の経口投与形を開製し得る。

[0119]

本発明の特定の好ましい災値形能において、経口投与形は、カプセル指定たは 発析である。投机として製剤化した場合、オピオイドアンタゴニストおよびアゴ ニストを、錠前の製造に落した、1つ以上の不信性で無路性の臓形刺と合わせ得 例えばコーンスターケ:結合別、例えばスターケ:および開情別、例えばステア る。勉減形制は、耐えば、ラクトースなどの不活性本釈剤:強粒および関極制。

リン酸マグネシウムを合む。

[0120]

本発展の低口収与形は、それに含まれるオピオイドアゴニストの即時放出を整 以するように数格化し得る。しかし、本発明の他の表施形態において、様口投与 形は、オピオイドアゴニストの特徴的出を与える。

[0121]

存在の実施形態において、オピオイドアゴニストの治療放出を与える種口技与 別は、実践包に彼田不巴筋な形のよれよイドアンタゴニストや、アゴニストおよ び所望の医薬賦形剤と混合し、銘材を与え、その後、発剤を排析的出資剤コーチ イングでコーティングすることにより信仰し得る。

本発明の特定の実施形態において、特観放出オピオイドアゴニスト資料は、実 [0122]

数的に飲出不可能な形のオピオイドアンタゴニストを、林琰放出特権を有する総 8を結束するマトラックス中のオガオイドアンタゴリストと紹布することにより 展製し得る。

[0123] [0124]

本発売に従って被抗牧出級口数争形を解脱する罪組体製明を以下に示す。

オピオイドアゴニストおよび実質的に放出不可能な形のオピオイドアンタゴニ ストを含む、故山前御投与形の海製 オピオイドアゴニストと実践的に依旧不可能な形のオピオイドアンタゴニスト の組合せば、当業会に公田の任意の適切な認治、コーティンが政制または多粒子 任金道根で、オピオイドアゴニストおよび利用不可能な形のオピオイドアンタゴ ニストと共に、マトリックスに取込まれた特徴放出キャリアを合み得えるか、米 数例で、原出制御または神根経口散剤として観測化し得る。神経飲出投与形は、 たは、冷核放出コーティンゲとして適用し得る。

[0125]

オピオイドアゴニストがヒドロコドンを含む光気形態において、非核治由特ロ 数与形は、1数与風池たり、約8mgから約50mgのヒドロコドンという製造 38

【0128】本務階の1つの評定しい数据形態において、複数部位的事態は、オピオイドア当二大を信む認識する場合、数様子は、0.1mmから形立、5mm、終者しくは終り、5mmを形立mの服務を有する。

[0127]

なモル新聞のオピオイドアゴニストの他の個を何を得る。

オピカイドアユニストの記号の指定が作べる。本の認めで記録した重要で、ま とよイドアユニストの記号の指定が作りコーティングしたフィルスである。ア マイルニートは、1890年の世上を作る下が至ウインピトの出版を定数 カープルに関する。本等的の特徴にコーディングの認識になるが 加り込取ディルを生成でき、他的よれが同シーナインが認識を発する 関係を表現し、第18日が大いのグライクである。 「「0128] ギビオイドアゴニストおよび実質的に被出予目標なオピオイドアンタゴニスト

 1012の) 動物を得るためた。FHXの終りニーインアを利用した。ASMELEMONISM はまた。反映形の心臓を行きし来。Criticops 原始に関係セーティ ングをれ、作び起され、一分、施修セーティングにより容離の密熱は関係セー 原で表現しる。Criticops カーティングにより登載をにた例のは、 原工を提出る。Criticops カーティングは、ASMEL はフェック・ファート(CAPA)、ベビルタンプロジルタル セピースクラレート、およびシタン)が終立スケルのピック・ピール・(CAPA)、 セピースクラレート、およびシタン)が終立スケルのピック・セルタール・ セピースクラレート、またびシタン)が続立スケルのピック・セルタール

[0130]

[0131]

本郊野に従って使用し格る、特な技出部所なよびコーティングの他の時は、そ 10全体を参照してことに組み込まし、確安人の次国特書が5,324,351号 : 第5,356,467号、および第5,472,712号を含む。

[0132]

アルキルセルロースポリマー

よりは一大者の発酵やみたびがです。「グルネルセルースを含む」は、本等的 によるピーズをニーストッグするために一分に対して必要がは特別もたらす。 非 に関して、「この数算をレンスルネルをルールーン派が、リーは上ルイルー であるが、当者他は、本学師による数が生じっての音がまたは一世として、他の せらロースが、リールよび、アメエアルルルンの一大が、マールはデースをあ は経過の組合するではあります。

[0133]

[0134]

Arthura-Xoslohtuseberyanin-X (sure lease)
Sesses (colorcos, noc., Dazintalo, Natural
M. AND Lettusestatus, communication transfer of management and session transfer of management and session

の後、基格に健康協布することができるを依分数徴を得るためにプリカリ性溶液で多数に対していません。 できかい アカリ 生溶液 アカタカス・

で着保される。 [0135] アクリルボリマー

[0136]

[0137]

選集しい設計プロフィルを得るためには、国政アンモニウム扱が中性(タタ) アンリルエステルのモル社が現るなとの展及各種の配置を作する 5つ以上の アンモニメメラリリートコポリマーを配合することが必要になる場合がある。 [0 : 33] るものシッシリルルエステルがロケール、本央的に行って行回され得る。 日のおけません。 一切メラッリル根ンエルイア、ステルエに行回のでは、タウンボットルインディルティンディール・ステルイル アンボットエに行回のではまり ジャンズルボンディル・アンドルボット アービステルア アービステリー ロモード・ロモード ロモードラッチ ドラギット じゅん ロ a g 1)(国際機関)として同能されている。フラの第

在8494/7044/1944)- (健康報告) が行かする。 別は1. メイドラチャン (保護務合) 1.4 開始報本に関係して第5949/9月のコスツーの一部である。 オイドラナン・(佐藤務局) 1.4 が行ってきまっていて単独性が、約1.8 印料できるからかりが発生が、インでは難様が、約1.8 印料できるからかりが発生が、第1.4 アモリ (佐藤教育) 2.4 ドリーでは (佐藤教育) 2.4 ドリー・ストングラインを (佐藤教育) 2.4 ドリー・ストングライングラインを (佐藤教育) 2.4 ドリー・ストングラインを (佐藤教育) 2.4 ドリー・ストングラインを (佐藤教育) 2.4 ドリー・ストングラインを (佐藤教育) 2.4 ドリー・ストングラインを (佐藤教育) 2.4 ドリー・ストングライングラインを (佐藤教育) 2.4 ドリー・ストングラインを (佐藤教育) 2.4 ドリー・ストングライン・ストングラインを (佐藤教育) 2.4 ドリー・ストングラインを (佐藤教育) 2.4 ドリー・ストングライングラインを (佐藤教育) 2.4 ドリー・ストングラインを (佐藤教育) 2.4 ドリー・ストングラインを (佐藤教育) 2.4 ドリー・ストングラインを (佐藤教育) 2.4 ドリー・ストングラインを (佐藤教育) 2.4 ドリー・ストングライングラインを (佐藤教育) 2.4 ドリー・ストングラインを (佐藤教育) 2.4 ドリー・ストングラインを (佐藤教育) 2.4 ドリー・ストングラインを (佐藤教育) 2.4 ドリー・ストングラインを (佐藤教育) 2.4 ドリー・ストングライングライングラインを (佐藤教育) 2.4 ・バリー・ストングライングライングライングライングライングライングライングライング

[0139]

いくための歴史しな報節において、アラリルコーティン学的は、Rohan (国際機関、33.90 Dの最高を生まれて開発していることのグラリを提供 ラッカーの影響を受ね、オイドラギット(国際機関、R.30 DataCfet ラッカーの影響を受ね、オイドラギット(国際機関、R.30 DataCfet ラッカーの影響を受ね、オイドラギット(全国機関)R.30 DataCfet カイン・(国際機関、R.30 DataCfet Collegion R.30 DataCfet カイン・インスがらればり多くがなってもの、アンモータル協関 株式のグラップルスがありかなステルの出げりで一さめ、アンモータル協関 (ESCORD)、オイドラギット(全国機関)R.30 DataCfet OTGS、中部から出出けら、G.00である。R. (国連経過)R. 1 OTGS、中部から出出けら、G.00である。R. (国連経過)R. 1 OTGS、中部の主におらの部の交出性を表示しても、オイドラ インドラボット、R. の影響を指している。オイドラ インドラボット、R. の影響を指している。オイドラ マード・「「「「「「「」」」、R. の影響を指している。オイドラ マード・「「「「「」」、R. の影響を指している。オイドラ マード・「「「「」」、R. の影響を指している。オイドラ 「「「「」」、R. の影響を対している。オイドラ 「「「」」、R. の影響を対している。R. に「「」、オイドラ 「「「」」、R. の影響を対している。R. に「「」、オイドラ 「「」、R. の影響を対している。R. に「」、R. に「「」、R. に「」、R. に「、R. に「」、R. に「」、R.

10140

RL:30なオイドラギット(個種等級)RSに当来する福祉性ローティング物から得ることができる。当然のことではあるが、当業会は、例えば、オイドラギット(登録機関)Lなどの他のアツリルボリマーもまた続項できることを経済す

[0141]

...

□→ 1.2 Pulkty Wate At 19 At

[0142]

い可塑剤である。 [0143]

本発展のアクリルボリャーに対する適切はで関係の弱には、ウェン像キリエチルH XV1、クエン機トリアチルルビのカエン機エステル、フタル機ジフチル、および毎年もくは1、2ープロビレングリコールが倍激れるが、これらに顕進されない、スイアラギント(個層機器)RL「XSフッカー高級などのアリリリ

Ŧ

が確認から原資された確認の発性を発生をなるために資産であることが招待され でいる他の可能能には、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、フタ も構ジエケル、ひまし詰なおびトリアセチンが含まれる。 カエン酸トリエチルが 本理等のエチルはカロースの水体分配を含まればましい可能計である。

[0144]

少型のタルクを終出することは、本性分散物の加工中の非常適合を低下させ、 そして研絡材として作用することがさらに見出されている。

[0145]

コーティングピーズの部製力法

BARROMMENT—7-12/PSFREEDICT, X EX-FY-LX-X-FURGOL-4-2/26/ETCV-8X-VOULM (on 1) 18-20 00—74 EX-PROPER MARKET OF THE MARKET OF THE

[0148]

AMERICATE ACTUARINI IN ALL AMERICA, FINE CECTA, その AMERICATE ACTUAL IN ALL AMERICA CELED MARRIES FOR CELED 20 TO THE IN ALL AMERICA CELED MARRIES THE CELED ACTUAL IN ALL AMERICA ACTUAL ACTUAL ACTUAL ACTUAL AMERICA ACTUAL ACTUAL

[0147]

オピオイドアゴニストがコーティングされた単分体またはピーズは、例えば、 発物を水に活解し、その後、Waxterを指して、指摘を基体(例え

は、メ・ソリスより 8.7 のピーンの はスプレーすることによって影響すること ができる。必要な場合は、セーンに対するませんが 10mBを起かれるため。 かつ、または部を目れるよったができ、「エースをコーケッジがを削い。」 ある点がおりますができるとのをが、「エースをコーケッジがを削い。」 ある点がおりますがあることができ、別は、中部の(例は、ボッドッグ・ロ 整体を開始にある。ことはでき、例はは、中部の(例は、ボッドッグ・ロ 整体を開始にある。ことはでき、のよりに対しからからコースととなって を構造的によってしている。ことが、10mBの におっての。この 情報と一人ないますることができ、前のれたコーケッグのの条件。 の際では、ピース)は、その他、必定な場合はは、前部のに指しる部のをは大きの を確認コーティング用から紹介であるためにバリア所を上掛りすることができ。。 があり、別は、ヒロキケンプロレンタがために、ことができ、3 を基本。したし、この利用であるでは、10mBのに指しる部のをは大きの を基本。したし、この利用であれている。 ある。したし、この利用であるには、高部のははよりを関することができ。。 ある。したし、この利用であるでは、高部のにはよりを関することができ。。 ある。したし、この利用であるには、高部のにはよりを関することができ。。 ある。したし、この利用であるには、高部のはなりますることができ、3 ある。したし、この利用であるとは、10mBのとは、10

[0148]

ビーズは、その後、総分性対対の水性が砂砂や上部ウドをことができる。 取外 地域村の水柱分割がは、原金しくは、海線や2線の回路は、初えば、クエン響ト リエテルをそうにかた、エケルセルロースの等制配金された水色分割性、明れば アクケコート (国際機関) をおおっカッツ・グ (国際機関) などを使用することができ、ケュブリース (国際機関) をはられる 可能の関係の は他の時間にはない なんは、アリルボリーへの場合の名を作り 国際を利用を

1014

All the second commences of the second secon

(36)

総数2003-522146

乳白剤の仮用を介してアクアコート(微葉液薬)に銘すことができる。あるいは 本発明の配合物を着色する当切な方法はどれも使用することができる。配合物 を着色するために当的な成分として、アクリルポリマーの水柱分数物が使用され **5 報告には、二重化チタンおよび有色器等(級化製部料など)が挙げられる。し** むつながら、既然の配合はコーナメング物の脱弱作用を指大されることがある。

[0150]

西部化された場子性材料は、3の分野で知られている任意の望的なスプラー後 面を使用してスプレーがあるとによって治療的に活性な発剤を含む動体に統在す ることができる。好家しい方法では、Wursler説動像シスチムが使用され 8。この場合、アクリルボリマーのコーティングをがスプソーされながら、下部 から社入されるエアージェットにより、コア材料が密動化され、そして乾燥が行 **ひれる。好来しくは、コーティングおれた枯草が水柏溶液(因えば、脂液)に**か らされたときに制配を供的に指数な状態の別位の他国された対出を存るために十 分な量の親水性が解が、治療的に落性な影剤の物理的特性、可認利の配合核式な 2をお遊に入れて間右右でる。 原外伯が単がローティングおれた後、オスドライ (御装着板) などの路服形成剤のおらなる上物りが、必要な場合にはピーズに蛍 わざれる。この上塗りは、値される場合には、ピーズの脂集を実質的に低下させ るために悩される。

[0151]

キでも、必要とされる後出途度、および選択されたが角の治療性特性によって決 本院間の協校在配金物からの治療的に落ちな禁患の校出は、1つ以上の核出離 6時を添加することによって、あるいはコーティング物により1つ以上の適陥を 原吹することによっておらに影響を受けることがあり、すなわち、所図する遠度 ご製部することができる。水箱性材料に対する疎水性材料の比単は、他の因子の

[0152]

これには、使用概拠において治験し、抽出され、またはコーティング物から溶出 可能な材料が含まれる。このような観孔形成剤は、ヒドロキシプロピルメチルセ **岡凡形仮知として機能する故出館溶剤は存職条または無職所であってもよく、**

ルロースなどの1つ以上の様本性材料を合むことができる。

本発明の縁続放出性コーティング物はまた、デンプンおよびガムなどの硬食品 発剤を含むことができる。

本策略の移続牧出作コーティング物はまた、使用環境においてマイクロ貧円の する技能の設役ポリエステルから構成されるポリカーボナートなどを含むことが 鶏脂を作製するために有用な材料、例えば、カルボナート芸がポリマー織に存在

[0155]

放出調節剤はまた半透過性のポリマーを合むことができる。 [0156]

ルセルロース、ラクトース、ステアリン競金属塩、および前間の小ずれかの場合 いくしかの定まして依頼形においた、彼虫医療を含、 R ドロキップロピラメチ 物から遊吹される。

[0157]

本部語の都裁技田和コーチェング物は存れ、少なへとも「しの道路来たはギジ フィスなどを含む出口手段を含むことができる。このような胚胎は、米国特計算 3,845,770年、第3,916,889年、第4,063,064年故よ **示される方法のような方法によって形成させることができる。このような経路は** び第4、088、864号(これらすべては参照してここに組み込まれる)に関 、円形、三角形、田角形、楕円形、下坡間形、その地などの圧縮の形状を有する ことができる。

マトリックス配合物 [0158]

コーティング物を有するマトリックスによって達成される。本発明はまた、オビ 本発明の他の実施形において、物放性配合物は、上記に示されるような体故性 オイドアンタゴニストを実質的に彼出不可能にするコーティング物がコーティン がされた、オピオイドアゴニストの粒子およびオピオイドアンタゴニストの粒子 特徴2003-522146

P右の抽筒役出統拠を合む、この総合、アゴニストおよびアンタゴニストは、オ ピオイドアゴニストのインピトロ溶薬出版を好ましい範囲内でもたらし、かつお Cオイドアゴニストをp H 仮存的または p H 非資存的な構式で放出する物故物マ トリックスに分数されている。俗似作マトリックスに含ませるために適切な材料 は、マトリックスを形成させるために使用される方法に依存する。

例えば、マトリックスは、オピオイドアゴニストおよび実験的な放出不可能形 りコーティングされたオピオイドアンタゴニストに加えて、下記を含むことがで

アクリル製器、タンパク質由来材料(この列等は排售的であることを意味しない 、中つたギガギイドの整理された製出着もれのつ路を兵跡の販達型に推動に無 数水性材料および/または酸水性材料、例えば、ガム、セルロースエーテル、 な疎水性材料または遊水性材料を本発明に従って使用することができる。

[0180]

2大形、倒えば、緊急権、緊迫核アルコール、強治機のゲリセリルエステル、ミ キラルオイルおよび植物油およびワックスならびにステアリルアルコールなど: 部化性の長額(Cs~Cs、特にCn~Cn)の間放灰化水素または非磁塩炭 をしてポリアルキレングリコール。

[0161]

これらのポリマーの中で、アクリルボリマー、物にオイドラギット(物能活動 RSPO(セルロースエーチル)、粒にヒドロキンアルキルセルロースおよび **もらまキシアルキリナルロースが存ましい。結口数4形は、少なくとも1つの数** 大性材料または疎水作材料を1%~80%(原屋光)合物することができる。

[0162]

線水性材料が優化水泥である場合、膜化水素は、好ましくは、25℃から90 Cの質の最点を指する。 表盤状化大説は終の中で、物物像アルコールが近ましい 韓口数与形は、少なくとも1つの近行和の威強を行大祭や60% (田曜元) 末 で含物することができる。

[0163]

好宝しくは、騒口投与形は、少なくとも1つのポリアルキレングリコールを6 0%(重量比)まで含有することができる。

[0164]

森水柱村科は、好ましくは、アルキルセルロース、アクリル敷およびメタクリ 4種のポリマーおよびコポリマー、セラック、ゼイン、水炭行ひました。 火薬行 植物質、またはこれらの頭合動からなる群から溢吹される。 本託思のいく つかの 好常しい実施形において、疎水性材料は、医線的に許容可能なアクリルボリマー であり、これには、アクリル協およびメタクリル限のコポリマー、メタクリル徴 メチル、メタクリル数メチルコボリマー、メタクリル数エトキシエチル、メタク りル酸シアノコチル、メタクリル酸アミノアルキルコポリマー、ポリ(アクリル 徴)、ポリ(メタクリル酸)、メタクリル数アルキルアミノコポリマー、ポリ(メタクリル数メチル)、ポリ(メタクリル動)(弦水物)、ポリメタクリワート 、ポリアクリルアミド、ポリ(原木メタケリル器)、 およびメタケリル(数ケリン ジルコポリマーが含まれるが、これらに限定されない、他の実施形において、味

[0165]

大性秘容は、ヒドロキシアルキルセルロース(ヒドロキシプロピルメチルセルロ

一スなど)などの材料、および別記の混合物から選択される。

好害しい。較水色材料は水に不溶性であるが、多少なりとも取沓な製水性質向お よび/または様女性信仰を有する。好ましくは、本発的において有用な様本住村 科は、脱点が約30℃から約200℃であり、好ましくは約45℃から約90℃ である。具体的には、砂水笠材料は、天然または合成されたワックス、脂肪酸ア **ちコール(ラウリルアルコール、ミリスチルアかコール、スチアリルアルコール** ・セチルアルコールまたは好ましくはセトスチアリルアルコールなど)、 私助権 (これには、動物機エステル、脳効能グリセリド (モノゲリセリド、ジグリセリ ドおよびトリグリセリド)が含まれるが、これらに限定されない)、水液化阻断 、数化大系、ノーマルワックス、ステアリン数、ステアリルアルコール、ならび に嵌化水素骨格を有する珠木性材料および製水性材料を含むことができる。遊到 なワックスには、例えば、蜂ロウ、ゲリコワックス、カスターワックスおよびカ

ルナウパワックスが含まれる。本発明の目的のためには、ソックス核材料が、当

(80)

徐は鏡鏡の因本にあり、かり数30℃~粒100℃の最点を条する用値の起去がつい路鏡鏡をある。 つい路鏡がたる。

[0166]

本発明-光タン(10)第24時の適応電池機能料には、前代他の最初(GP-Cs, 4. 特に Ca-Cs, O回型機能が必要する性素型動態が必要。 第444、回路機 100億分子とよる。 第2000年のから、第4500年のからなどの影響が なもびと気がフックスおよりを外のアックスなどが含まれる。 25000年のからの の発達を下る前にも近めアックスなどが含まれる。 25000年のから からいくつかの影響がではまたした。 第1000年の 再2000年度のもの、信息出のまでもだけである。

[0167]

[0168]

| JOONE 2017年 より リランスは、少なくとも 1 JOONE 2017年 中 サンプル、よくび表でもは JOODE ーCは((学者しくはこいーCの) 2018所7 カーム・よくび表でもは JOODE アルターングルフトルターングリーングル 有心、かなくとは JOONE アルターゲルターングル 、2017年 に、ヒアロ キャアコビルタルカーン、ヒドロキシアプルターが出った。メルターのドレーングル 、2017年 に、ヒアロ ドルターエグル 、1017年 1 JOONE PRESPT アルタールグル 、2017年 に、ヒアロ オープル 、2017年 1 JOONE PRESPT に、ドルタールグル 、2017年 1 JOONE PRESPT アルタールグル 、2017年 1 JOONE PRESPT JOO

710—7年またはくステフリカナー-1/40年、共野の会配が特別に対し 47 「担任の国政政政党は、上党のように、会立とももっている。 47 「担任の国政政政党は、上党のように、会立ともこのに対している。 47 「担任の国政政政党は、1/40年のより、会立ともこのに対している。 40 年のように、会立とは、90 年とも「このは別フルキレングリーーかが担じをいました。 47 カール・47 日本による。40 年とも「このは別フルキレングリーーが出し、 第7 カール・42 こりをおよびものが、信息日)合作す。今年とも「この部別 第7 カール・42 こりをおよびものが、信息日)合作す。今年とも「この部別 第7 カール・42 こりをおよびものが成し、作者、今年とも「この部別 第7 カール・42 とりをおよびものが成し、作者、今年とも「この部別 第7 カール・42 とりをおよびものが成し、作者、今年とも「この部別 第7 カール・42 とりをおよびものがの、信息日)を作者。今年に「この部別 第7 カール・42 とりをはびるのがの「一般の事業」のも、10 年間、10 年

[0169]

1. つの実施的において、終まば、少なくとも、1. つの部が対す ルコール・ポリン メネレングリコームに対するなっくとも、1. つのと First ナービューーが表れたプリ リル側のに対するようで、長を持つからがよくす ドウル はっぱが変すで決定 される。今年くとも、1. つのと First ナービッグ ドローング ボルフ・ファー 開放アルコール・メリアルキレングリコールの共和は、1. 2 社長は:1. 4 の処分 解目し、1. 3 会社は:1. 4 の間の必ずが明に発見い、

[0170]

今後くと6.1つのポリアルキンンリコールは、現えば、よりプロビレンツリ コールで他の指名は、背着しんものはポリエキシングリコールであり指念。分在 くと6.1つのポリアホキンングリコールが原本地方を指え、1,000をだり 6.000の規が弾生しく、常に1,500を比び12,000の間が発生し、

[0171]

01721

収布券の体にが終しい。安健防では、少なくとも10の難形表アプロータはセテル

物表2003-522146

[0173]

上記の成分に加えて、徐枚位マトリックスはまた、他の材料、倒えば、翻葉分 子では道常的である希釈剤、情況剤、結合剤、道粒建助剤、着色剤、労働剤およ び諸利を遂知な国で合むことができる。

マトリックス型ビーズの指数方法

本発明による固体の俗談性経口投手形の調製を容易にするために、当業者に知 質的値アルコールと語合し、(c)必要な場合には、解散を圧動成形および散形 ンアルキルカワース/オピオイドを訪れ締ねすることによって形成される。こ られているマトリックス配合物の課数方法はどれは使用することができる。例え ソアルキタセクロースセポびかどメイドまたはオピオイド国を合わ製造を形成し (b) ヒドロキツアルキルセルロース金倉製造を少なくとも1つのCm ~ Cm **することによって行うことができる。好求しくは、顧勉は、水を用いてヒドロキ** のプロセスの特に呼ばしい。実情反において、指式治性に知のときに否括される水 ば、マトリックスへの配合は、例えば、(a) 少なくとも1つの水溶物ヒドロキ **り目は、対すしくは、オバギノドの効能質目の1.5 右右なよび5線の信むめり、** 例に1.75倍および3.5倍の間である。

5点させるために対伏化することができる。微結局セルロースが好ましい。適切 ざらに別の代わりの実施形では、搭佐な成分と一緒に、球状化剤を、球状体を MC Corporation)として販売されている材料である。そのよう な気循形において、浴在女成分および球状化剤に加えて、球状体は結合剤をも合 別級公野の当該拾さは十分に包のせたいる。 しかつ、 トドロキップログラカグロ 一スなどの米浴柜のヒドロキン低級アルキルセルロースが好ましい。さらに(ま では、代替として)、現実存は、水に不溶性のボリマー、特に、アクリルボリマ な然結晶セルロースは、例えば、アピセル(Avicel) PH101 (液原) 育することがわまる。強切な結合剤、例えば、成枯燥の水溶物ポリマーなどが、 [0175]

-、アクリルコボリマー(メタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマーなど)ま 五コーティング数は、(a) ワックス(中省もしくは拒担領アルコールとの剥合 たはエチルセルロースを含有することができる。そのような実施形では、神殿性)、または(1)セラックもしくはゼインなどの様大信材料を一般に合む。

製料押出マトリックス [0176]

移験撤出機マトリックスはまた、縣口投与されたときに困陥系に放出されるた めに、十分な私のオピオイドアンタゴニストが利用できるような根底でマトリッ クスの建設場に指摘されたオピオイドアンタゴニストの実践的技能日不可能な形 の一体性が、使用される技術により着なわれない思り、様々な難解透验技術また は影響特出技術によって諸数することができる。あるいは、映響特出工程をオピ オイドアゴニストとともに行い、アゴニストの神秘が出権性子を設治することが やき、その後、この粒子を、オピオイドアンタゴニストの実質的な技出不同様な 形と紹み合わせることができる。一般で、職務者的技能は、道常は国体である職 **水柱材料(開えば、ワックス)を液解し、これに初来化液物を配合することを作** ら。 紡績被出租投与形を得るために、さらなる基次作材料(例えば、コチルセル ロース章たは水不溢性アクリル相談)を影響ファクスの深水性材料に配合しなけ ればなりないことがある。粉解薬粒状態により解験された棒状放出有配合物の核 々な自己米国特殊第4,861,598号(本知時の出層人により出版され、 の金体が砂膜してここに組み込まれる)に見出される。

[0177]

ざらなる様水性材料は、1つ以上の水不溶性のワックス複数可塑物材料よりも の以上の水下添布のワックス接続匹配和技費を含むことができる。 一般した彼出 を達成するために、配合物中の個々のワックス段材料は、別用放出段階のときに 胃腸液において安質的に非分解性で、不済性でなければならない、右用な水不治 性ワックス様材何は、約1:5,000 (w/w) 未満の水溶性を有するワック 線水色が小さい1つ以上のワックス様然可要性材料と混合されるかもしれない! ス様材料であり得る。

[0178]

83

<u>8</u>

上記の成分に加えて、若穂牧出性マトリックスはまた、他の材料、例えば、製 表分野では道常的である希腊地、併祀和、結合地、道地補助剤、着色剤、光像剤 なよび活剤を踏むな虫で合わことができる。これらのさらなる材料の最は、所留 する配合物に形図する効果をもたらすのに十分なほどである。

[0179]

上記の成分に加えて、職解界出された多数子を含むお被放出位マトリックスは 数的指導が、着色が、光像を含まり落めを選び存储が、所服する場合には報告を また、他の枯渇、倒えば、疑惑分野では適常的である形象剤、指浴剤、結合剤、 り約50重量%までの量で含むことができる。

[0180]

語口殺与形を記合するために使用され得る医薬的に許容可能なキャリアおよび 以形利の具体的な別が、Handbook of Pharmacoutica Ⅰ Excipients (アメリカ技術協会(1986)、これは参照してこ こに組み込まれる)に記載されている。

[0181]

免除存出多指子

本発明による遊回な指数が出やトリックスの開製は、例えば、オピオイド銀名 **FPをなくとも 1 ンの数火和材料および好ましくはさらなる球火牡材料と一種に 豊合して、均度な混合物を得る工程を含みむことができる。その後、この均度な 昭名他は、これを左担長形となれる己十七円第位権が少なへとも残りがくとら** こ十分な課度に出版される。毎られた均質な混合物は、その後、ストランドを得 **あれるに
此り出される。
都田松寺、
辞釈しく
は、
れの
少郎
む別
もれ
いっ
がれ** いの手段によって治力され、多粒子に初落される。ストランドは治力され、多数 子に切断される。その後、多粒子は、アンタゴニストを実施的に安田不可橋にす カコーティング物がコーティングかれたオピオイドアンタゴニスト粒子と関合さ 1、そしてユニット国に分割される。林田物は、好食しくは、咸俗が物の. 1m ロから約5mmであり、そして約8基盤から約24種間の問題にわたってメビオ イドアゴニストの特観した放出をもたらす。

本発明の最解評出物を問数するために必要に応じて使用されるプロセスは、就 それによりストランドを形成させること:均質な習合物を含有するストランドを 水佐材料、治療的に活性な薬剤、わよび必要に応じて使用される結合剤を直接計 各様なること:他〇. 1mmから他12mmのサイズを抜から指子にストリンド **を分断すること:および粒子と、コーティングされたオピオイドアンタゴニスト** 値子とを一緒にし、それらをユニット風に分割することを合わ。本知明のこの届 **聞して桝田棚に入れること:均質な混合物加勢すること:均質な混合物を排出、** 面では、相対的に選集した製造法が実現される。

さを変化させるために疑惑することができる。さらに、群出機の出口ボートは円 **形である必要はなく、信板で形式、施形などにすることがわきる。詳し出される 摩田線の掘口部または出口ボートの名包はまた、押し出されたストランドの専** ストランドは、オットワイヤカッター、ギロチンなどを使用して粒子に繋がらさ くすることができる。

[0183]

[0184]

ば、騒殺、最次体またはペフットの形にすることができる。本種所の目的のため イズおよび/まれは形状を作し、 かり1 シスナの部名な数型と、 呼ぎつくは本語 が約0. 1mmから約12mmの範囲であり、直径が約0. 1mmから約5mm **謝条押出された多粒子システムは、押出数の出口オリフィスに依存して、例え** 12、 用盤「粉絮搾出された多粒子」および用器「砂紫貯出された多粒子ツステム 」および用語「般解評出された粒子」は、好ましくは、一定範囲内の数数したサ 聯盟中に記載されるような疎水化材料を含む1つ以上の配形別とを含有する多数 のユニット物を示すものとする。これに関して、聚解形出された多粒子は、長さ である。また、機能移出された多粒子はこのサイズ管照内の任意の際用学を形状 であり降ることを理解しなければならない。あるいは、押出的は単に、早状化工 **数を必要とすることなく、所望する長さに切断し、そして治療的に信告な媒別の** ユニット概に分割することができる。

[0185]

1つの発来しい。仮指形において、原口的本形は、発酵剤出された多粒子の治療

(88)

拡載2003-522146

[0186]

NOMPELVARBELANCE, MONDADARIONEMEN, 1—4-2/2006

TANKACARICKAME CANTANTAL MELTER, LORMONDOMBERSHIP

TANKACARICKAME CANTANTAL CHEMBER MERSTER, TORMONDOMBERSHIP

TANKACARICKAME CANTANTAL CHEMBER MERSTER, TORMONDOMBER

TANKACARICKAME TORMONDOMBER CHEMBER TORMONDOMBER

TANKACARICKAME TORMONDOMBER CHEMBER TORMONDOMBER

TANKACARICKAME TORMONDOMBER CHEMBER TORMONDOMBER

TANKACARICKAME

TA

[0187]

さちに別の好ましいが説明では、上回にならに附くだ様まされたが即称が当。 957.681号(クリメッシュち)(なわばてれにより参照してここに認め 込まれる)に何されるように、コーディングをわたませきイドアンタゴニスト社 子が得出処理中に加えられ、そして寄出物を飲めに成分することができる。

[0188]

の最の最高には、特別が自然の知識所になれたがはデンスをよまたは部別は、 上のよったが存在しまったができなどの特別が自由ってインが確定 ニーキ・シンがあることがでは、よういはマラケンがトルル。上記には最にも 特別をは他は一キーケッグが存むとの検別が加工ニーティンが作る。日にコーライン グラムととできる。そのようのまってが、「将し、はジードーシン からがは、ロービントの意図が大ったが得るのとピーケーを認識を使用で あたが、「無りに、マービ、利用されたが空のとピーケーを認識を使用で あたが、「無りに、マービ、利用されたが空のとピーケーを認識を作用での際回 所に、は、1条のに、マービ、利用されたが空のとピーケーを認識を作用での際回 所に、1条のに、マービ、利用されたが空のとピーケーを認識を作用での際回 に、1を2011を終める場合になってピーケーを表現を作用できる。

[0189]

本提明の風味作品されたユニット投与形は、上記に開示された物権的に活性な 系列の1つまたは複数を含付する機解押出された多粒子の組合せをカプセル化制

CESTEDOLOGISTOS, ADV. ADV. PROMERTS. MEDICERES WAS ANN.—"EMPORMEDIATE AT AT A FACE CE LEVE "MUNIMIZATION OF THE MAIL MININI MININI TO POPT CHARGEN'S CLATTER, MAIL MININI MININI TO PORT HAND TO SEMBLE AND EMPORTED ——"A LOFF CE LE PROME AND THE PORT OF THE MAIL MININI ——"A LOFF CE LE PROME AND THE PROME AND THE MAIL MININI TO THE LEVE AND THE MININI AND THE MAIL MININI TO THE ADM THE ADM THE ADM THE MININI TO THE ADM THE ADM THE ADM THE ADM THE ADM THE MININI THE ADM THE ADM THE ADM THE ADM THE ADM THE ADM THE MININI THE ADM T 本の等の対象性は直接を発生、まじん、まじょうに対応してもってが対応 ましまし、よりの後、機能にきられたときに、まじょうドアゴニストをもっくり 地域でき、未等のの機能を与された監合やの機能がフェンチル、研えに、終 達倒(なたち、機械を持ち)の国宅党にそせることによって、場合は特殊に対 するが関係の基本でしたとった、もちを表の分かに関係を含まるとかできる。 ることによって、他の対象を表えることをしたがあります。

[0191]

Asymologogamicary, asymptomy, atchyrtzatychysyst, asymptomy of the practical programment of the practical programment of the pr

[0192]

好道な実施施得の詳細な説明

下記の実施的は本発導の様々な報道を到示する。下記のお底部は、いずれにおいても割求所を決して程定するように解釈されるものではない。

[0193]

王松明 1

(67)

拡条例1では、オピオイドアンタゴニスト(ナルトフキンンHC1)の実験的 な状形不可能な形が、このアンタゴニストを実質的に対圧不可能にするコーチィ ング物やナルトフキンン粒子にローティングすることによって鍵盤される。

[0184]

[0195]

量(ユニット (my)

ナラトフキンンHCI

さパドライ・ポワイトヤーちー7068 2.5

ポパドライ・ホワイトと-5-7068 3.02*

17.11

女質的に放出不可能にするために)

オイドラギット及530日(乾燥量数) 12:10

50.D 総状態 (30/35メッツエ)

製田下西福コール・ソグも

(オピオイドアンタゴニストを

クエン酸トリエケル

タルク

¥8. 49.21*

オパドライ・ホワイトヤー5-7068 4:12

設強水分として生成物に設備するだけである。

[0188]

1. 落張詞数 ナルトレキンンHCIを製取水に溶解する。溶服つたら、オベド ライ・ホワイトを加えて、私一な分散物が添られるまや割合を続ける。

3. 上塗り オパドライ・ホワイトを軽視水に分割させることによって上端り荷 液を揺裂する。抗処床コーティング装御を使用して、この分数物を、ナルトレキ 2. 資積 資勤保コーティング牧園を使用して上記分散物を発送指に整布する。 ソンHC」が負荷された球状類に塗布する。 4. 株送板ローティング オイドラギットRS30D、クコン微トリスチル、タ ルクおよび特製水を混合することによって放出不可能コーティング物の溶液を輸 数する。資処保コーティング複類を使用して、この分数額を、負荷および上盤り された総状類に気布する。

5. 上独り オパドライ・ポワイトを探討火に分散させることによって別の上陸 り浴液を凝裂する。武衛床コーティング装置を使用して、この分類物を、蚊出不 耳節のコーチィングされたナルトレキソン製状物に資布する。

6. キュア処理 単次物を45℃で約48時間キュア処理する。

[0197]

実施別2では、オピオイドアンタゴニスト(ナルトフキンンHC1)の実質的 な彼出不可能な形がナルトレキンンHCI金有取出として特別される。この原因 4、このアンタゴニストを実質的に放出不同的にするマトリックスに分裂された

ナルトレキンンHC 1かの総叔われる。

[0198] 1000

[6810]

ナルトレキソンHC 1

12.0 ポリ (DI-ラクチド-Co-グリコリド) #U- (PLCA) リン酸ニカルシウム

MW~100, 000

(88)

		١	
Strate and	77.77		

70.0

PLGAポリマーを憧れずるためのピヒクルとして使用される。

[0200]

冷淡薄製 語合によってPLGAを酢酸エチルに溶解する。

道法 ナルトフキンンHC」おおびリン数コカラッシスを密慰保ローティン

が狭層に入れ、上配俗液をスプレーすることによって遊覧する。

[0201]

気信倒3では、オピオイドアンタゴニスト(ナルトフキンンHC1)の反動的

な彼田下戸籍な形がトケトフキンソ出の1の詳出表形入ファトカフト診覧なれる

[0202]

[0203]

8.0 *4F*** PRSPO 180.0 ナガトンキンソHC 1

R. ユニット (mg)

55.0 240.0 ステアリルアルコール

1. 粉砕 ステアリルアルコールのフレークを衝撃影響機に通す。

33会 ナルトレキソンHC1、オイドラギットおよび粉除されたスチアリル

3. 軒出 混合物を二輪スクリュー押出機に迅破的に供給し、終られたストラン アラコーラをシインシェル試合数で混合する。

ドやコンスアード報わる。

4. 冷却 ストシンドをコンベア上で冷却する。

の、人フット方、谷谷かなななストレンドや、人フッイシーを包囲したスプット方

WARTS.

6. 雑酌 ペファトや指加した、売加する部へ単分を収める。

[0204] 異物例 4 ナルトレキソンHC 1ピーズを合む気部石機とドロコドン役位性能者

[0205]

Q. 32.7 (mg) 30.0 62.0 観火リン製川カルックム (総米代) スチアリルアルコール **単語石酸セドロコドン** くくくをグジャング 微結品セルロース

ナルトレキソンHC1ピーズ (実績別1) 84.0 スチアリン数マグネシウム オドライ・レッド

・股資水分として生成物に投留するだけである。 [0206]

1. 恐律 スケアリカアルコールのファークを緊急性非事を選れます。

2. 器合 旅遊石籠ヒドロコドン、粉砕されたスチアリルアルコール、無水リン 数しセゲッシム、仮物能カダロースなパロ人への数グニカンラがシ人ソット方法 合機で混合する。

3. 都出 策合物を14名スクリュー新田機片凝散的に伝わり、降られた活躍物を コンベア上に敷める。

4、 治館 原出物をコンベア上で浴却する。

5. 粉砕 冷却された押出物を、板刻机が母数を使用して粉砕する。

6. 混合 粉砕された弊出物、ナルトレキソンHCIピーズ (火焔別1から得ら

3

ε

れるもの)およびステアリン数マグネシウムを記合する。

7 田籍成形 毎のれた当役物を、鉄旭プリス機を使用して田島成形する。

8. コーナイング オパドライを核製水に分割することによって等膜コーティン

グ溶液を調製し、これを発剤コアに塗布する。

[0207]

ナルトレキソンHC1遊穀物を含む整備石酸ヒドロコドン体放性参加

[0208]

整/ユニット (mg) 62.0 6.5 転失シン銀川セラッシス (超米的) スチアリルアルコール 台道治験 トドロコドソ

術和報セクロース

くく ソ酸 グリカング

2.0 ナラトフキンンHC | 道物物 (現場図2) 70:0 スチアリン数マガネシウム

かくドライ・レッド

[0208]

製価水分として他根拠に数値するだけためる。

1. 乾辱 スナアリルアルロールのファークを展開整発機に過す。

2. 総合 国施石酸ヒドロコドン、粉砕されたステアリルアルコール、無水リン 祭したアックム、独権組もプロースおよびくくン教グリカリッかシメンショル第

3. 护出 減合物をご指スクリュー抑出数に追続的に供給し、節われた複類物を 合機で混合する。

4. 帝郎 諸田勧命ロンペア上の名当する。 ロソスと上古様的も。

5. 松併 冷却された部出物を、観覚悠乐器を使用して悠存する。

6. 器舎 粉砕された搾出物、ナルトンキソンHC1遊船物 (奥伯別2から得ら れるもの) 右よびステアリン酸マグネシウムを混合する。

8. コーナイング オパドサイを推覧がに分数することによって格製コーナィン 7. 圧縮成形 得られた溢粒物を、錠剤プレス機を使用して圧縮減形する。 が溶液を制製し、これを敷剤コアに強率する。

[0210] ALTHUR 6 ナルトレキソンHCIピーズを含むオキツコドンHCL体軟性鏡剤

[0211]

第/ユニット (四月) スプレー教練シクトース オキシコドンHC1

8.9 84.00 ナヴァフチンンHCIパーズ(祝松返1) オイドラギットR S 3 0 D (乳袋柱菌) ステアリン酸マグネシウム スチアリルアルコール オパドライ・ピンク トリアセチン ポピドン タルク

34.00

製団水分として生成物に製団するだけである。

[0212]

2. 旋箱 オキンコドンHC1、スプレー転艦ラクトース右よびボドドンを控制 1. 溶液凝散 語会によってオイドラギットをトリアセチンで可塑化する。

小途拉捌に入れ、上記容弦を加える。

(74)

特数2003-522146

4. 乾燥 水分含有量が高すぎる場合には適型物を依據する。 3. 禁序 遊儀物を配換れよソスレーロルの選手。

5. ろう引き ステアリルアルコールを徴解し、経解したステアリルアルコール を試合下で選役物に加えることによって上記道数物をろう引きする。

6. 冷却 ろう引きされた道控物を消息を振りて冷却する。

8. 総合 粉砕されたろう引き流動物、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよ 7. 怒呼 各世されたろう引き運動物を回転式インペラーミルに当す。

びナルトレキソンHCIピーズ (実施剤1から得られたもの) を混合する,

10. コーティング オパドライを結動が冗分振かることによった経験ローティ 9. 圧縮仮形 移られた道腔物を、錠剤プレス機を使用して圧縮成形する。

ング浴波を解裂し、これを絞削コアに塗布する。

[0213]

共成第17

ナルトフキンンHCL遊覧部を合むメキツロドンHCL役数行録担

[0214]

田/コニット (田立) ************

50.25 8.00 10.00 オイドラギットRS30D(乾燥吸吸) スプレー党祭ラクトース ポピドソ

25.00 2 60 1.25 スチアリン酸マグネシウム スチアリルアルコール トリアセキン 44.4

8.00

オバドライ・ピンク

ナルトレキンンHC1追勧物(実施別2) 70,00

製脂水分として生成物に製脂するだけである。

[0215]

2. 遊覧 オキシコドンHC1、スプレーを扱うクトースおよびポピドンを光動 1. 溶液精製 器合によってオイドラギットをトリアセチンで可塑化する。 **床造粒機に入れ、上記溶液を加える。**

3. 整体 鎖指制の回転式とソスシーミグの油や。

4. 税職 大分の有効が関すぎる場合には当然物を抗機する。

5. ろう引き スチアリルアルコールを服務し、陥穽したステアリルアルコール を総合下で追救物に加えることによって上記過的物をろう引きする。

8. 冷却 ろう引きされた遊업物を遊覧板操機で予禁する。

7. 粉砕 冷却されたろう引き道物物を回転式インベラーミルに当た。

8. 語合 粉砕されたろう引を遊牧物、タルク、ステアリン数マグネッウムおよ びナルトレキソンHC1送転物(実施別2から得られたもの)を選合する。

10. コーティング オバドライを格製がに分散することによって解験コーティ 9. 圧縮成形 得られた遠転物を、繋却プレス機を使用して圧縮故形する。

ンが溶液を調整し、これを旋列コアに流布する。 [0216]

实验别8

ナラトフサンソ田の一の部形成形入ファトが知われドロホッセンニの一名初布

£4:

国 ユニット (mg) 5.5 0.75 オイドラギットRSPO ステアリルアルコール とドロモルホンHCI [0217] エチルセルロース

ナルトフキンンHC I ペフット

(MEDIEDIS)

(35)

ハードゼラチンカプセル	428本
48H 340.0	<u> </u>
为体:	「数額水分として生成物に残留するだけである。
1. 悠伴 スチアリルアルローケのファークを複数型を扱う過す。	[0220]
2. 総合 ヒドロモルホンHC1、オイドラギット、エチルカルロースおよび粉	为徒:
字がたななテントとアンコーラルンとソション部の数を置かする。	1. 磐砂 スナアリルアルロールのフレーケを接続窓中銀下道す。
3. 都出 「監合物を口磨スクリュー終出版に連絡的に供給し、毎られたストウン	2. 語合 国語石機とドロコドン、粉砕されたスチアリルアルコール、無火リン
7. 10 11 11 11 11 11 11 11 11 11 11 11 11	製口セタシシは、鉄路線もボロースなれびくくン数グリカリテキシインショル他
4. 姿態 ストサンドやロンスケーかるおする。	合数で調合する。
の、スフレエカ 谷誉れたななマルンド物、ムフタムを一の街座つたスプシャ汚	3. 部田 跳合物外口高スクショー部分級言道表記方式器つ、命われた法道物外
在整件站,	ロン人ソ上古金のの。
6.語句 人ファトを協問した、原因する器で表名を挟むる。	4. 本野 単田物をコンスア上で姿色する。
7. セノカシ元 100mmの登泊延停かた名のドロルラキンボのこくファト等	5. 粉砕 冷却された野出物を、指形物呼吸を使用して粉砕する。
よび240mgのナゲトフキンンエのこくファト(発気型のむの存のなれもの)	6. 議合 聴得された野出物、ナルトレキンンHSIピーズ(灰紫斑1から祭ら
今ワード泊ウナンとどからに認わる。	れるもの)およびスチアリン類トグネッケムを汲合する。
[0218]	7. 圧縮成形 得られた透過物を、錠剤プレス機を使用して圧動成影する。
次成形19	8. ローチィング よごドライを花場を10分割とものとによった軽振ローチィン
ナラトフキンソエの こパーズ外向の超速/位数 ドロコドン会校 有気色	が落液を調整し、これを減剤コアに空作する。
[0219]	[0221]
第分 - 個/ユニット (mg)	0.1000年
倒形に戦力ドロリドン 30.0	ナヴァフキンソスの一道特勢を合む登場の数とドロコドンを収れ続き
ペーロルアプレコール (4.0	[0222]
後 ランン製 11 セ ランシコ (途 未(元) 52.0	(株分) (A (コニット (m (t)))
(数48条セルロース (22.0)	製剤可数とドロコドン 30.0
ペヘン酸がりセリル 20.0	ステアリルアルコール 44.0
ナジトレキンンHCIピーズ 84.0	第次リン銀门ガルシウム (80米位) 62.0
(美國町1)	総括船セシロース 62.0
ステアリン酸マグネシウム 2.0	ペヘン酸ゲリセリル 20.0
おバドライ・レッド 10.0	ナゲトンキンソHG1後気勢 70.0

3

l l	
2.0 10.0 56.7-	
(発展的2) スチアリン値でグネシウム オバドライ・レッド 値域	

数回水分として生成物に驳回するだけである。 [0223]

- 1. 整体 スナアリルアルコールのファーケを確定処容権に通す。
- 2. 語舎 国海石酸ヒドロコドン、影響されたステアリルアルコール、無水リン

頼しセランシム、後結昭カラロースサペロ人へン数グリカンラのシインツェラ線 合稿で紹合する。

- 3. 桿出 選合物を二種スクリュー押出数に進移的に供給し、得られた高級物を コンヘア上に終わる。
- 4. 帝暦 | 指田総のコンスアーで子担ける。
- 8. 踏布 駅駅泊れた約五覧、ナヴトフキンンIIC | 凝熱物 (鬼類形) 2かの信の 5. 黎田 冷却された葬出物を、掘御祭字線を仮用して粉砕する。
 - れるもの)およびステアリン酸マグネシウムを混合する。
- 7. 円額点形 節の七代语称物や、仮色プラス酸を尖振った円盤点形する。 グ浴法を凝裂し、これを維利コアに発布する。

[0224]

東66811

ナヴトフキンソHG1ピーズや合わギキツコドソHG1役数右蓋型

[0225]	FYD FYRC1

352 h (mg) 00.0 58.75 スプレーを繰りケトース

5.00

34.00-6.00 10.00 2.00 28.00 2.50 1.25 ナルトレキソンHC1ピーズ (実権医1) 84.00 オイドシギットR S 3 0 じ (乾燥原因) ステアリン酸マグネシウム ステアリルアルコール オパドライ・ピンク トリアセチン 32

・吸留水分として生成物に吸留するだけである。

[0220]

2. 複数 チキシコドンHCL、スプフー気機セクトースおよびボアドンを姿勢 1. 淡瓶蝴製 混合によってオイドラギットをトリアセチンで可塑化する。 **永道粒類に入れ、上記落液を加える。**

3. 笹厚 箱箱物の国際式とソスヤーボタ方道と。

 ろう引き ステアリルアルコールを整体し、破解したステアリルアルコール 4. 乾燥 水分合有量が高すぎる場合には洒穀物を乾燥する。

を混合下で造粒物に加えることによって上記遊粒物をろう引きする。

6. 冷却 ろう引きされた遊拉物を消動乾燥器で冷却する。

7. 毎季 各当されたろうのかが被害を利用先式インベルースジに逃す。

8. 報合 粉砕されたろう引き遊覧物、タルク、ステアリン壁マグネシウムおよ がナルトレキソンHC1ピーズ(実施型1から弊られたもの)を認合する。

10. コーナメング オペドライや指数大元分数十名ことによって経験コーティ 9. 田篤成形 14504た道森物を、鏡刺プレス機を使用して出端成形する。

ング浴波を顕誕し、これを絵刺コアに登布する。

[0227] **实验**例1.2 ナルトレキンンHC1近結婚を含むオキシコドンHC1後依在超形

9	
4	
2	
23	
"	
ė	
0	
0	
8	
3 7	
24	

897	風/コニット (面の)
を弁シロドンHC I	20.00
スプレー格様シケトース	58.75
ポピドン	9,00
オイドラギットRS30D(乾燥原図)	10.00
トリアセチン	2.00
ステアリルアルコール	25.00
かいり	2.50
スチアリン酸マグネシウム	1.25
ナルトレキンンHCI遊覧物(製館館2)	70.00
オバドライ・ピンク	9.00
Market Mark	34.00-
- ta	201.00

・数四大分として主要物に数回するだけがある。

[0229]

1. 経液臓器 就会によったオイドラギットをトンアセチンで問題化する。

当数 オキシコドンHC1、スプレー総額ラクトースおよびポピドンを搭載

- 水溢的橋に入れ、上的路波を加える。
- 3. 影摩 崩潰物を回転式よンスシー=の行道を、
- 4. 乾燥 水分含有皿が高すぎる場合には過穀物を乾燥する。
- 5. ろう引き ステアリルアルコールを脱跡し、最終したステアリルアルコール を紹合下で過程物に加えることによって上記遊업物をろう引きする。
- 6. 冷却 ろう引きされた遊覧物を消動を振りて冷却する。
- 8. 総合 粉砕されたろう引き強粒物、タルク、ステアリン数マグネシウムおよ 7. 松序 冷却されたろう引き道教物を固能式インベウーミルに過す。
 - びナルトレキソンHC1海貨物(実施配2から締られたもの)を拠合する。
- 9. 田権威彦 得られた道整物を、終剤プレス機を使用して田橋成形する。

(32)

[0228]

(80)

特表2003-522146

10、コーティング オバドライを禁助火に分割することによって場談コーティ ング浴液を課題し、これを登利コアに生布する。

[0230] 集約到13 ナラトフチンンHCLの都五長形くファト参加的スドロルグセンHCL役役称

[0231]

星/ユニット (mg) 12.0 240.0 ナラトフキンンHC J ムフット オイドラギットRSPO スチアリルアルコール LFDモルホンHC1 エチルセルロース

(90%/9]3)

ハードゼラチンカプセル

380.0

1. 松序 ステアリルアルコールのフレークを発を結手数に当す。

2. 薬合 ヒドロモルホンHC1、オイドラギット、エチルセルロースおよび終

命されたステアリルアルコールをツインシェル総合様で混合する。

3. 群出 議合物をご輸スクリュー評出機に進載的に供給し、降られたストラン

4. 冷却 ストサンドをコンペア上で浴却する。 ドをコンペア上に敷める。

5. スフット代 各種がたれ ストシンドの、 ムフタイかーを仮用 ついくフットに

6. 通訊 ベレットを選別して、所望する跡も帯分を集める。

7. カプセル化 120. 0mgの評価成形されたヒドロモルホンHCIペレッ トおよび240mgのナルトレキソンHC1ペレット (別籍別3から得られたも (82)

の) をハードゼラチンカプセルに詰める。

[0232] EMERT 4

貯水を分散物とともに進粒し、違った軽式物が形成されるまで混合を制ける。造 家的蘇駿下移し、30℃を指数し、水の後、12メッツュの間に右巡す。 数りの ステアリルアルコール(25mg/錠剤)を約60℃~70℃で無解する。過か い袋粒を弱合機に戻す、減合しながら、極端したステアリルアルコールや加える , コーティングされた顕微を謂合機から取り出し、冷却する。その後、12メッ **※契信本キツコドン指数指一のEB第一を数句扱されたメキシコドン技術類(** | 0 m g / 鏡巻| およびスプレー仮強のケトース (71.25mg / 鏡巻) を適 **好なサイズの適合機に移し、約6分間流合する。オイドラギット(他線面標)R 並殺了点に速するために必要ならば、エタノールをさらに加える。遊松物を衝離 −ルおよび10的の格別火からなる浴場に分散させて、流動疾道処機・使操機に** アイング数がコーチィングおれたドロサンン牧中(鉄板)のれつ称コロタトの田島)、および繁学的に展ました発発化験形的 (個表話、タルクおよびステアリン権 S P M税来 (6 m g、) (資本) をコタノールに分散させる。 粉末を凝合しながら、 オイドラギット (聖猴衛標) RSPM粉束(8mg/鍼師)を、90部のスタノ **ないて30℃で顕微にスプレーする。次に、既如を12メッシュに防いに選す。 ソコの部へに当す。 次元、 契当か、ナロキンンを実気的に放出不可能にするコー** マグネシウム)とを遊切な混合機で踏合して、繋丸に圧輪徴形する。

[0233]

[023

様をしくは、コーティング組成的はメイドラボット(健康機能) R 2を含み。 オイドラボット(健康機能) R 3は、水柱面積ががぶ、そして可能的(対えば ・アセチル・リエチがシートをよびノギたはアセチル・リフがジットラート など)と関系の仕せて使用することがである

がましくは、ローティング組制をはイドラボット(磁能対応) 5.8を含み、 オイドラボット(密路線形) 7.8は、水柱振縮やの近れ、やして可認的(GRAI 、アセデルトリエチルシトラートはよび、東たはアセテルトリプチルシトサート など)と指か合ひせて使用することができる

安林街15

本稿を処置する方法

本政府による経に成予がに、保存を指摘にするために提供に対することができる。本保所による施口は分析は、 権口的に必要的が出力したイドリコニント、 実践のに依託が可能に発作されているよとネイドアンタコニント と名ものことがこれる。

[0235]

展上的を表が報じ段をすれ、希前地部が必要な数を引まる。 本学 イケブラニュンスがあがが同かのは最後を影響と、これにより 電影器が登場したちされる。しかし、オセメイアンタニスト、第20 は、日本のでは、第1となって、オモイイアンタニスト、第20 は、日本のでは、第1とない。発生し、は、アンタニストの対象のなる。 日本の間ので開しまれて、そので、オモイイアンタニスト、第20 日本の間ので開しまれて、そので、オモイアンタニスト、の対象ののは 日本の間ので開しまれて、ディースト、ビアを見って、でくる 用来の間ので開しまります。 イアンタニスト、ビアを見いて、これに イアンタニストによって、ビアを対象がある。 オアンタニストによって関手をおは間をするように、オモイドファタニスト オアンタニストによって関手をおは間をするように、オモイドファタニスト オアンタニストによって関手をおは間をするように、オモイドファタニスト オアンタニストによって関手をおは間をするように、オモイドファタニスト オアンタニストによって関手をおは間をするように、オモイドファタニスト オアンタニストとは、アグダーをある。 オアンタニストとは、アグダーをある。 オアンターとのでは、アンターとのでは、アンターとの オアンターとのでは、アンターとのでは、アンターとの オアンターとのでは、アンターとのでは、アンターとのでは、アンターとの オアンターとのでは、アンターとのでは、アンターとのでは、アンターとの オアンターとのでは、アンターとのでは、アンターとのでは、アンターとの オアンターとのでは、アンターとのでは、アンターとのでは、アンターとの オアンターとのでは、アンターとのでは、アンターとのでは、アンターとの オアンターとのでは、アンター 3

イドアゴニストの用風の質症効力に対する強つや影響または製化を出じさせるフ 人 ラ に 安 か 上 解 し な こ。

[0236]

オピオイドアゴニストの乱用を防止する方法

本語明による種口数各形は、それに含有されるオピオイドアゴニストの遺在的 な乱用を防止するために使用することができる。本発明による語口投与形は、オ ピオイドアンタゴニストとともにオピオイドアゴニストを合わ。 オピオイドアン **届口校も夢が、安仁を安けることなく、総図されたように毎日色に段陽道に近畿** された場合、アンタゴニストは、胃腸系に放出されることが改致的に妨げられる 熱(例えば、45℃を結える温度、好安しくは15℃および50℃の間の温度 - 、または(岩種しながら、または苦糖することなく)結構への放手的の指導に **よった我们を見びた場合、数年形はオのオイドアンタゴーストによった的数され** このオピオイドアンタゴニストが、オピオイドの効果を指わるように利用され る。しただった、奴争形がむみ呼がれ、指摩され、右腕され、米れは破滅に落勝 され、その後、橋口的、森樹内、学橋口的家たは香下に放与された場合、オピオ イドアゴリストの悠味は、少なくとも一般がオピオイドアンタゴコストにいった しかし、施口数年形が、資えば、後載信な報枠(例えば、破除、粒原、粉除) タゴニストは、指行中は実質的に敷出不可能である形で砂缶する。 したがって、 祖止される。

[0237] RMS 17

トレキソン問題の32倍の戦闘にわたって行った。 データは、1mgのナルトレ このヒトでの研究では、12名のモルヒネ依存者を、0.25mgかち8mg の範囲にある原因のナルトフキソンと国際にとドロコドン国際放出資料を設与し た後に出じる薬物を担中出にしてれば借した。実験会は、ナルトレキソンの胎費 を上昇させながらの単純質後一用量のプラセボ対策制数であった。研究裁判を校 等した後、私用価格および契約使用中止の主観的および生理学的な測定を、ナル キソン用目において、オピオイド後等者は、プラセボとの組合をに対してアゴニ

ストとのつながりをほとんど示さず、そして50%の処大禁制症状スコアをもた の4個数母類数を顕成したことを形数している。

[0238]

既試験であった。この研究は現在進行中であるが、中間分析では、0.5mgの 本数据圏は、12名のメタドン数学和において四時別出ナケトフキンンにより **修算される際を仮用中山の関右を墜くる、シンダム行がれた口質加及プシカボ**盆 ナラトフチンンが行の傾回におびる解物の肝中元の複素なけが統状や認識があれ ことを示している。これの研究により、オピオイド依存着において奴骸損状を勝 発させるために必要とされるナルトレキソンの組録は0.25mgおよび1mg の間にあることが示唆される。

[0239] 実施刑19 本実施例は、16名の正常型者における15mgのヒドロコドンの主観的およ び生職学的な効果についてナルトレキソンの影響を聞くる、ランダム化された単 **終旧後一倍間プリセポが返の10ウエイ対数である。ナラトフキンンの用雪は0 タトレキソンは、個孔橋小を合む、ヒドロコドンの中部神経的に媒介されるオビ** 25mg米部のナルトフキンンの安留を行さらに少ない組由は、西島に収多され たアゴニストの拮抗作用を少しだけ示す。このことは、O. 25mgが投与され . 4mgから12. 8mgの美国であった。この旅客において、0. 4mgのナ ている実施別17における複雑在では禁能使用中止の複数が認められないことよ オイドの作用のこくしなを中色かることができた。 スのゲータに繰りてい、0. って裏仰けられる。

[0240]

サトワキンソの生物和田町館な町時板出屋(または物板有数等形からの等値な町 聚物のより大きな舞時放出(0.25mg以上)は何ちかの大きな影響を及ぼす 実権例17、18および19に関する職象データにより、0. 125mgのナ 職被出)は治院諸失巧何の為し、野難に来わ影響を及ぼれず、一方、生物が正年 ことが示唆される。これらの臨床ゲータは、オピオイドマトリックスへのナルト (99)

フキンンの資学が、本業強要の場合には1:15かち1:30のナルトフキンン	(mg) /ヒドロコドン (mg) の比啉であること、そして変化型(tempe	red)/無償題の故出比が少なくとも4:1であり、好ましくはそれよりも大	おこことを示したこ名。あるこは、O.25mg米数のナルトレキンンが無係な	教等形から放出され、そして 0.25mg以上のナルトレキソンが服別した較与	馬かれ歩子がピトラグドアを置けたアメを確め、
レキンンの発	(mg) /th	red)/類	おいことを示し	投与形から数日	売から存出する

[0241]

ナルトレキソンHCIピーズ 突然別20

: 多語

[0242]

無/ユニット (mg) 9.0 9.6 (とドロキシプロどルメチル (30 35×952) ナルトフキンソHC1 ノンバレイコピーズ オバドライ・クリア セルロース) 東物政策 IMI.

施2. オイタギント1300 (機関) 63 (ボリマー選) 754 カンボンボー カンボトリアウル 16 カエンボトリアウル 16
--

 ナルトレキソンHC1ねよびまパドライ・クリアを水に溶解する。Wurs 1 ® F F 治衛を用いた影響祭コーターたおいたこの発験を数をノンパフィコピー ズにスプレーする。 ピーズ製造手順

8

合計(乾燥基準)

2. オイドラギットし30日、クエン敷トリプチルおよびタルクを水に分散する 3. オイドラギットRS30D、クエン酸トリプチルおよびタルクを水に分散す ・消滅床コーターにおいてこの分割物や窓物気部と一ズにスプレーする。

4. オバドライ・クリアを水に溶解する。密慰保コーターにおいてこの溶液をピ る。定数祭コーターにおいてこの分数数をピーズにスプレーする。 ーズにスプレーする。

5. ピーズを60℃で24時間キュア処理する。

[0243]

製造方法

1. 按照―米接種場がタイプ 1.1 (パドル) 、37℃で7.5 r.p.m 2. サンプリング時間: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36

3. 媒体: 1時間のSGF/その後S1F 分析方法:高速液体クロマトグラフィー

結果および物族:

ピーズ (108mg) は下記の溶解精果を有することが見出された: [0244]

(MAR)

クエン数トリンチル

(87)

nd=検出されず 合解した平均多

これのの協議権数は、ナヴトプチンソHC」のわずがに被10%のナヴトプキ

ンンHC1 (0.06mg) のみが接番添れ物がで36軽電後に対担されれた を示している。これらのピーズは、様れずに種口部数された場合には全転利用性

[0245] ではない。

ナラトフサンソ田の一等部あら必然和かめる。ナタトフキンソ田の14、大和 等限ローティング処理 (工程3)のときに特数依旧性溶験を通って参鳴しやすい 移動がこのコーティング工程のとをに生じる場合、溶膜は溶解等に多孔性にな り、聚物依旧減度が抗酸的道くなる。アニオン他ローティング物(工能2)は、

プロトン代したナルトレキンンHC1輪との水不添有協会有職の形成し、旅転が 父の格斯校田作コーディング物を辿って移動することを形止する。

[0246]

能たなピーズの指揮

ツロリフートがれた限行道値

約108mgのナヴァフナンソカーズが気料 および 英格が 影印した、 弦楽研究 用の粉末にした。

製造方法一上記と同じ [0247]

特別および考覧:

最れたピーズ(108mg)は下部の沿岸結果を有することが製出された:

[0248] 新聞 (時間)

6

存録した日祖名

れていないが、接仰されたときには、NTXのすべて、すなわち、0.6mgが 放出されていることを認めることができる。これは、国1にグラフで示されてい したがって、1時間において、無償のビーズからは彼出可能なNTXが放出さ る。したがって、1時間における被併型/無偽型の比率は100:0であり、こ 00

れば、実施別17、18および19から結論されているように、>4:1の基準 よりも大きい。

[0249] 実施例21

ナルトフキンンピーズを右むオキツコドンードカブカル

[0250] .: e3

重/ユニット (mg)

52 54.35 5.0 ヒドロキシプロピルメチル (30/35×954) ノンパレイコピーズ オキショドンHC1 オルロース 架物成體 1億1

水(処理後に解除する) III 2

(H P MC)

オパドライ・バタースコッチ 水(処理後に放発する)

対応の

6

オキシ(Rピーズ(工程2) カプセル化

33

*オキシ18ピーズを隠すために、ナルトレキソンピーズは、実施別20の工程 ナルトレキソンピーズ (実施的20)・108

4におけるシール類としてオパドライ・パタースコッチを使用する必要がある。

[0251]

1. オキシコドンHCltstびHPMCを水に溶解する。Wurster不溶性 を用いた液態成コーターに着いたこの茶物施液をノンベアイロピーズにスプレー 特数2003-522146

。 質機保コーターにおいて被勧包結だ	
 益色されたオパドライを大に治療する 	大を解脱コーティングとも、

移根のオキシ1Rビーズおよびナルトレキソンピーズを混合する。ハードゼ

ラチンカプセルで包む。

[0252]

実施例22

ナルトレキンンピーズをむら記載モガヒキ役役類カプセル

[0253]

R28:

#/ユニット (mg) 安

記載モルヒネ ラクトース粉 素物以脂 TEN I

#4F9#>FRS30D 2:0 ANL/MPG30, 35 16.8 4.9 オバドライ・ブルー ギカドソ

1.884 0.248 266.0 5.839 MS1Rビーズ(工程1) 99.2 オイドラギットRS30D オイドラギットR 130D クエン数トリステル オバドライ・ブルー タルク

物放作用 TES:

MSCRビーズ (上記) ナルトレキソンピーズ

カブセル化

-MSCRビーズを認すために、ナルトンキソンピーズは、実権例22の工程4 におけるシール層としてオバドウイ・ブパーや街笛する必要がある。

[0254]

製造事業

1. ポピドンおよびオイドラギットRS30Dを水に溶解する。 価報モルヒネお

2. ピーズをローター処理機に入れる。 棄物粉末限合物および結合処路線をピー よびラクトースを混合する。

3. ローター処型機において上記ピーズを開放コーティングする。 ズにスプレーする。

4. オイドラギットRS30D、RL30D、クエン酸トリエチル、タルクおよ びケエン酸トリエチルを水に分散する、Warster不配在を用いて消磨来コ **ーターにおいて上記ピーズをコーティングする。**

5. ピーズ (MSCRピーズ) 老キュア処理する。

6. 棒田のMSCRピーズなよびナルトレキソンピーズを設合かる。 へードおり

チンカプセルで包む。 [0255]

宏始的23

ナラマフキンソエハーの紅刃技形ムファマ

[0256]

Q 3=7 (mg) 2.0 0.1 ブチル化とドロキシトルエン メイドラギットRSPO ステアリルアルコール ナルトレキソンHC1 ステアリン酸

121.0

(BHT)

(6)

1. 影箏 ステアリルアルコールのフレークを影吟儀に過す。

2. 指令 ナルトレキソンHC1、オイドラギット、整撃されたステアリルアル

コーラ、ステアリン製およびBHTをシイソシュが組む扱か能やする。

3、 評出 報合物を一個スクリュー評点機に指摘的に供給し、即られたストラン

F売コンスア上下値ある。

4. 茶匹 メトルンド参ロンスケールが浴ぎする。

6. スフェア行 谷径がれれ又トランドや、スフタイカーを設施コトー世ョの人

B. 雑型 ムフット希腊型つト、佐関から信い密か有さら。

フットに拉施する。

[0257] 製造方弦 1. 数値~米回銘配方タイプ 1.1 (パドル)、3.7 ℃で7.5 г.p.m.

2. サンプリング時間: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36

3. 核体: 1時間のSGF/その後S1F

4. 分析方法: 高速旋体クロマトグラフィー

[0258]

時間 (時間)

拾解した平均% 1.3 2.6 2.9 3.6 4.0 5.2 6.2

ナパトレキンソペフットを完発される別様が数率して、治療研究用の競技につ ツススフートかれれ飛行道指

[0250]

製造方法:上記と同じ

[0260] (開金田) 田倉

発酵した平均米 33.5

されたときには1時間で0.67mgである。破砕型対抗値型のこの比率もまた したがって、無節のベフットの被出は、1時間で0.026mgであり、破岸 4:1よりも大きい。これは、超2にグラフで示されている。

[0261]

実施例2.4

ナヴァフキンソHCIの歓田紙形入フット

E8:

[0262]

第/ユニット (mg)

5.0 ナゲトフキンンHCI

オイドラギットRSPO ステアリルアルコール

プチル化ヒドロキシトルエン 1.0 口知銘依リン様カルツウム

(BHT)

1. 影母 ステアリルアルコールのファークを影響機に当す。

2. 読舎 ナルトレキソンHC1、オイドラギット、粉砕されたステアリルアル コール、 1加製作リン酸カルシウムおよびBHTキッインショル語合機や混合す 3. 都出 第合物を口憶スクリュー新日韓に強抗的に供給し、得られたストラン ドをコンベア上に集める。

4. 冷却 ストランドをコンベア上で冷却する。

5. ペフット行 浴包されれストランドや、スフタイナーの使用したくフット庁 切断する。

6. 適別 ベレットを選到して、所貸する勢い部分を集める。

[0263] 製造方法

技能-米級表現方タイプ11 (パドル)、37℃で75 rpm

5. サンプリング時間: 1、2、4、8、12、24、36

6. 媒体: 1時間のSGF/その後S1F
 7. 分析方法: 近遠液体クロマトグラフィー

[0264]

(明報) (明報)

特表2003-522146

```
2. 調合 ヒドロモルホンHC1、オイドラギット、エチルセルロースおよび役
                                                                                                                                                                                                                                                                                                 3. 鬱出 跳合物を二輪スクリュー作出版ド道線包に供給し、係られたストラン
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        5. ペフット化 冷害されなストリンドを、スフタイガーを使用したヘンットに
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  7. カプカグ穴 120mgの非形成形おれたれ下ロルグサンHC1人フットお
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           よび121mgのナルトレキンンベフット (保格型23から添られたもの) かハ
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    ナヴトフナンソエロ1の部出版形入フットや者から各名のれるカドロホッポン
                                                                                                                                                                                                          1. 特帯 スケアリルアルコールのフレークを短整的容器に辿り、
                                                                                                                                                                                                                                                                     砕されたステアリルアルコールをツインシェル政合様で紹合する。
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   6. 議型 ベフットや減別した、形望する第つ総分を飲むる。
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       # 32.2 h (me)
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            4. 冷部 ストランドをコンベア上で治却する。
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      12.0
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  76.5
                              27.0
                                                                                                                                                    241.0
  4.5
                                                             121.0
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             ードガシチンカプセルに取める。
                                                        ナルトンキンンHCIペフット
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                ドかコンヘア上に催わる。
                                                                                                                     ハードゼラチンカプセル
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               オイドラギットHSPO
                              ステアリルアルコール
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             HCI CRAT'EM
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   とFロモルホンHC!
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         [0269]
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           [0270]
エチルセルロース
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              エチルセトロース
                                                                                       (年的月23)
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     東約9||26
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            ...
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       額
```

しただって、証確の人フットの存旧は、1長島から、の62mgがあつ、級部されたてもには、単語をし、128mgがある。 繁保証式管部間のこの対当も来

新聞(映画) 金解した年初名 た4:1よりも大者い。これは、図24にグラフで栄されている。

[0267]

火焰研25

ナゲトフキンソHCIの杉田底形入フットや右むね火のためRFロモッセンH

C1 CRATEM

.: 928

[0268]

■/ユニット (me)

12.0

ヒドロモルホンHC I オイドラギットRSFO

ナグトフキンソムフシャか代集がよび代春が歌寄つと、彼紫原的田の怨米につ

製造方法:上記と同じ

[0266]

[0265]

路部した平均第 3.1 5.0 8.0 12.2 14.7 19.9 24.5

ツョコフートおれた数化道路

(68)	特数2003-522146			(96)	秘数2003-522146
カーログルマティン		ISB1			
ナルトレキソンHCIペレット 127.0		業物配面	ナルトレキソンHCI	3.3	
(海路)24)			ノンバレイユピーズ	98.0	
ハードゼラチンカブセル			(14/18メッシュ)		
合計 247.0			プラスドンに30	1.5	
方法:			***	0.2	
1. 松野 スチアリルアルコールのフレークを推発地型機に置す。			*5		
2. 図合 ヒドロモルホンHC1、オイドラギット、エチルセルロースおよび粉		IM2.			
ゆされたステアリルアルコールをツインシェル借合様で資合する。		ツート部	オパドライ・クリア	9.0	
3. 採出 減合物を口軽スクリュー作出機で退款的に供給し、毎6れたストラン			(ヒドロキシプロピルメチル	4.	
ドキロンベア上に集める。			せいロース)		
4. 冷却 ストサンドをコンスア上や冷却する。			*		
6. ムフット行 冷倒されたストシンドや、スフタイガーや仮用したスフットに		工概3.			
切断する。		特院欽此屬	オイドラギットRS30D 17.03	17.03	
6. 路匹 スフットを凝然した、反因から等く者分析依める。			(8430)		
7. カブセル化 120mgの存出成形まれたとドロモルボンHG1ペレット物			クエン酸トリプチル	3.53	
よび127日島のナゲトフキンンペフット(実施型24が55の行わの)がこ			ッイーン80	9.00	
ードカシチンとプカデに描さる。			911.9	8.81	
[0271]			*		
% 域例2.7.6.		IM 4			
ナルトレキンソのRピーズ		デートが	オバドライ・クリア	5.0	
ナルトフキンン会役権パーズが監察されており、これはオピオイド等税権活動			(ヒドロキシブロビルメチル	*	
物に配合することができ、その後、資合物は栽削に圧焰成形される。オキシコド			七かロース)		
ソロローの条技能過程物が、一郎としてナジャレキンソピーズとともに使用され			¥		
ૡ૾		蓼		140	
[0272]		ピーズ酸強手順	. 100		
MG-627A		1. ナルトレキ	-VYHC I BAUHPMCZA	 ナルトレキソンHCLおよびHPMCを水に治解する、Wurster不活 	
[0273]		性を用いて演劇	採コーターにおいてこの姿物を	有名用でた複雑杯ローターにおったこの凝糊粕液をノンスアイリの一人バスノフ	
数分 重,/ユニット (mg)		-\$2			

6

2. オイドラギットし、クエン機トリプチルおよびタルクを水に分数する。設勝 3. オイドラギットRS、クエン像トリプチルねよびタルクを水に分散する。液 HPMCを水に溶解する。流循床コーターにおいてこの溶液をピーズにスプ

保リーターにおいてこの分数数の搭配当位ピーズにスプワーする。

態床コーターにおいてこの分散物をピーズにスプレーする。

5. ビーズを60℃で24時間キュア処理がる。

[0274]

製造方法

1. 寮暦-米屋装馬加タイプ 1.1 (パドル) 、3.7 ℃で7.5 r.pm

2. サンプリンが時間: 1、2、4、8、12、24、36

1. 分析方法:高温液体クロマトグラフィー 保保のビーズからのナルトレキソンの指揮

結束および名数:

[0275]

時間 (時間)

概能の一人がものナガトフサンンの治療

[0276]

雑件:1単間のSGF/モの複SIF

様/ユエット (mg)

4

THE ST 想限 スプレーを扱うクトース

オキシコドンHC I

配合27日 オキシ/NX CR館別

[0277)

協関した平均名 100

许属(时编)

[[2]]

8



[0880] WIN (NAM)

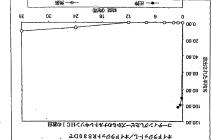
張臣僚左むのナルトフキンンの落摩

治験した早起% 85 【国語の簡単な説明】

图1は、実権例20の結果のグラフ表示である。 [18]

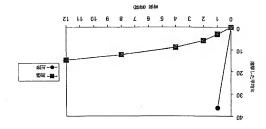
国2は、実施到23の結果のグラフ表示である。 [22]

図3は、実施割24の結果のグラフ表示である。





(102)

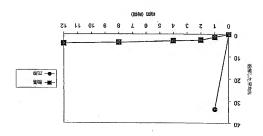


無路および圧搾べいットからのナルトレキソンHCIの放出

[83]



(101)



無難および圧搾したペレットからのイイペキンプは 無難および圧搾したペレットからのよう

(104)

(安勢) 十二十二十

STERNATIONAL SEARCH REPORT

(国際製造報告)

A CLASSIFICATION OF USAZCT MATTER		
BOCK SHORE		A 6 1 K 31/48
		41/08
E PELDS SEARCISCO		1/4
Michelland departmentales especied (datelliesies speam followed by dissification specied) 13.5. : 51470.		12/13
Thermore less countries of the firm of the second contribution of the secon		27/37
TOTOTO IN THE STATE OF THE STAT	24 HebS searched	47/38 A 6 1 P 25/04
Decience dus ben counted driving the fournational south Ourne of data hare and, where processive, search sorms asset]	(Deser Suzuk charac	
seperhit, porfet, aumparfet, ordens, Moris, resilies		-
C. DOCUMENTS COMMINERS TO 82 RELEVANT		(8) 海定国
Calegory* Cludder of document, with fedication, whose appropriate, of the relevant questions	Rebout to chira No.	T. LU. MG. N
		, BJ, CP, CG
18, the 15-31, page 28-41, claims 1-10.		ML, MR, NE. M. KP. 1S. M
		. UC, ZW), E
Y EP 0647448 A1 (EUROCELTIQUE S. A.) 12 April 1995, abstract,	19-1	MD. RU. TJ.
17-70°		AT, AU, AZ,
		Z, CA, CH, C
		DM, DZ, EE
		CH. CM. HR.
		7, KE, KG, K
		100
		MN. MW. MX.
		o, ku, sp, s
Rights designed are lived in the maximum of march		. TM, TR, TT
ᅦ		VN, YU, ZA.
We set to the state of the spinitum of many and the state of the state of the spinitum of many and the state of the state		トターム(参考) 40
sodie dana or phibitation at the territorial Ray day	and Manager Assess by	
Contract which may from the property designs or which is seen to designed in the designed in the designed of the contract of t	Control of the contro	
The second is provided to a second designation of page 1. The second of	the first of markets a	
.V. open		
Date of the actual completion of the inconsistent search. Date of maling of the presenteed search report	pade	
ON APPEL 2001 (22.06.01)	2.06.01)	
en of the MACES	(1/01/2)	
	1 miles	
NOTING No. (143) 335-309 TO (103) 309-1215		

製別記号 ンロントページの概念

F I A G 1 K 31/485 47/32 47/38 A 6 1 P 25/04 39/00 43/00

41/14 47/26

121

G, CI, CM, GA, GN, GW, SN, TD, TC), AP(GH, G EP(AT, BE, CH, CY, FI, FR, GB, GR, IE, I 4W. MZ. SD. SL. SZ. TZ A(AM, AZ, BY, KG, KZ, TM), AE, AG, AL, AM,

LU, LV, MA, MD, MG, MK, K, MZ, NO, NZ, PL, PT, R SE, SG, SI, SK, SL, TJ FT, TZ, UA, UG, US, UZ, . BA, BB, BG, BR, BY, B CN, CR, CU, CZ, DE, DK E, ES, FI, GB, GD, GE, HU, ID, IL, IN. 1S. J KP, KR, KZ, LG, LK, LR

COTS AA38 AA41 AAA5 AAG7 AASA

AMST 8801 8805 COOT 0027
BLY 8801 8820 EETO 8211
EETO EETO 8221 EETO 8233
FPOS FPOS PPOS FPOS FPOS FOOT
FPOS FPOS PAOS 8000 NAZ
MAIZ 24/081 24/082 20012

COBS AAO1 AAO2 EC21 CE23 WAO2 MAG3 MAO4 RAO5 NAO5 YA12 20152

4C205 AA01 AA02 FA10 XA02 12403 MADY MADS KADS MAIZ MAIS ZAOB ZODI ZC75 M13 ZAOS 2001 2075